

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **MUÑOZ HORNERO, CONSTANZA**

D.N.I./PASAPORTE: ****4579D

PROGRAMA DE DOCTORADO: **420- CIENCIAS DE LA SALUD**

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 16/05/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MARÍA JESÚS PÉREZ ELÍAS // SANTIAGO MORENO GUILLÉN**.

Sobre el siguiente tema: *DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS, SOCIOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN LA COHORTE ESPAÑOLA CORIS ENTRE EL 2004-2014*


Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares 16 MAYO 2018 de


EL PRESIDENTE


Fdo.: A. Arbillos

EL SECRETARIO


Fdo.: Rafael R-3

EL VOCAL

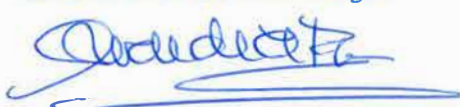

Fdo.: S. Briagón Figueras

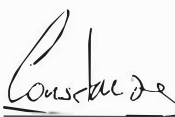
Con fecha 11 de junio de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada




Fdo.: Constanza Muñoz Hornero

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 11 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por MUÑOZ HORNERO, CONSTANZA, el día 16 de mayo de 2018, titulada *DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS, SOCIOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN LA COHORTE ESPAÑOLA CORIS ENTRE EL 2004-2014*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"



Alcalá de Henares, 12 de junio de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: MUÑOZ HORNERO, CONSTANZA

Secretario del Tribunal: RAFAEL RUBIO GARCÍA

Director/a de Tesis: MARÍA JESÚS PÉREZ ELÍAS // SANTIAGO MORENO GUILLÉN



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO.

Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a CONSTANZA MUÑOZ HORNERO
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☒ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el n° de páginas: 126 se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a 4 de diciembre de 2017



PURIFICACIÓN REVIEJO

Fdo. El Funcionario

RESTAURAR

IMPRIMIR

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS, SOCIOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN LA COHORTE ESPAÑOLA CoRIS ENTRE EL 2004-2014** presentada por Dña. **CONSTANZA MUÑOZ HORNERO**, bajo la dirección de la Dra. Dña. María Jesús Pérez Elías y del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 17 de noviembre de 2017.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



Universidad
de Alcalá

La Dra. María Jesús Pérez Elías, Profesor clínico del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid, Jefe de Sección del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, e Investigadora del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria,

y

El Dr. Santiago Moreno Guillén, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid, y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y Jefe de Grupo del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria .

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado: **"Diferencias Epidemiológicas, Sociológicas y Biológicas, entre Hombres y Mujeres, con Infección por el VIH, en la Cohorte Española Coris entre el 2004-2014"** ha sido realizado bajo nuestra dirección por Dña. Constanza Muñoz Hornero en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid. En nuestra opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Para que así conste y con los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Madrid, a 20 de Septiembre de 2017.

Prof. Dra. María Jesús Pérez Elías

Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y Biológicas

**DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS,
SOCIOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS
ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON
INFECCION POR EL VIH EN LA
COHORTE ESPAÑOLA CoRIS
ENTRE EL 2004-2014**

Tesis Doctoral presentada por

Constanza Muñoz Hornero

Director: Dra. María Jesús Pérez Elías

Co director: Dr. Santiago Moreno Guillén

Alcalá de Henares, año 2017.



La Dra. María Jesús Pérez Elías, Profesor clínico del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid, Jefe de Sección del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, e Investigadora del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria,

y

El Dr. Santiago Moreno Guillén, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid, y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y Jefe de Grupo del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria .

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado: **“Diferencias Epidemiológicas, Sociológicas y Biológicas, entre Hombres y Mujeres, con Infección por el VIH, en la Cohorte Española Coris entre el 2004-2014”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por Dña. Constanza Muñoz Hornero en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid.

En nuestra opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Para que así conste y con los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Madrid, a 20 de Septiembre de 2017.

Prof. Dra. María Jesús Pérez Elías

Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén

A Julia

Creo que esta es la parte más difícil de escribir. Pero sé por dónde tengo que empezar. Mi primer agradecimiento es para Susi. Sin ella, no habría podido llevar a cabo este trabajo. Me has contagiado tus ganas para continuar investigando en esta área, acerca del VIH y la mujer. Gracias por darme esta oportunidad, por dejarme trabajar a tu lado. He aprendido muchísimo y ha sido una experiencia muy reconfortante. Ha sido un auténtico placer y un orgullo poder decir que este trabajo es de las dos. Gracias también a ti Santi, un ejemplo a seguir para todos en el mundo de la investigación y del VIH.

Debo continuar por todas aquellas personas que hacen posible la base de datos de la CoRIS. Gracoas a su incansable labor este trabajo lo han hecho más fácil. Y como no, a todos aquellos pacientes sin los cuales no habría sido posible desarrollar este estudio. Es para ellos y para ellas, para ayudarnos a mejorar su atención en esta área.

Como no, a mi familia y amigos por aguantar muchos ratos de desesperación con la tesis. Y a ti, Julia. Sin tu apoyo habría sido bastante más difícil todo esto. Gracias por aguantar esos largos ratos delante del ordenador. Gracias por tu paciencia y darme tanto ánimo y fuerza para continuar. Gracias.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	9
ABREVIATURAS	14
INTRODUCCIÓN	17
Origen de la infección	19
Epidemiología	21
Modos de transmisión	29
Factores de riesgo	32
Evolución del VIH en los últimos 30 años	34
Diferencias asociadas al sexo en la infección por el VIH	38
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	49
Justificación	50
Hipótesis de trabajo	52
Objetivos	53
MATERIAL Y MÉTODOS	55
Aspectos generales	56
Diseño del estudio	56
Localización del estudio	57
Periodo el estudio	57
Población incluida en el estudio	58
Definición de las variables	58
Variables comunes	60

Variables específicas -----	63
Organización del trabajo -----	65
Análisis de datos y análisis estadístico -----	66
Análisis estadístico por objetivos -----	67
Aspectos éticos -----	69
 RESULTADOS -----	 71
Resultados generales -----	72
Características basales de la población -----	72
Características por objetivos -----	74
Análisis de la evolución de las diferentes variables demográficas y clínicas en función del sexo, de 2004 a 2014 -----	77
Influencia del sexo en la supervivencia y causas de muerte -----	83
Causas de muerte -----	86
Influencia del sexo en la elección del TAR -----	89
Terapia de inicio -----	92
Tiempo hasta el primer cambio de tratamiento -----	93
 DISCUSIÓN -----	 98
Diferencias epidemiológicas y de tendencias en función del sexo -----	100
Influencia del sexo en la SV y causas de muerte -----	106
Exposición al tratamiento antirretroviral según el sexo -----	110
Inicio de tratamiento -----	110
Terapia de inicio utilizada según el sexo -----	111
Tiempo hasta el primer cambio de tratamiento -----	113

CONCLUSIONES	117
---------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA	122
---------------------	------------

ABREVIATURAS

CCAA – Comunidades autónomas

CD4 – Linfocitos T CD4 +

CD8 – Linfocitos T CD8 +

Céls – Células

CIN – Lesiones intraepiteliales de alto grado

CORIS – Cohorte de la Red de Investigación de SIDA

CV – Carga viral

DE – Desviación estándar

HSH - Hombres que tienen sexo con hombres

HTX – Heterosexual

IC – Intervalo de confianza

INI – Inhibidor de la integrasa

IP – Inhibidor de la proteasa

IP/r – Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir

ITS – Infección de transmisión sexual

ITIAN – Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINN – Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Log – Logaritmo

mL – Mililitro

OMS – Organización Mundial de la Salud

OR – Razón de posibilidades, del inglés “Odds Ratio”

ORA – Odds Ratio Ajustada

SIDA – Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida

TAR – Tratamiento antirretroviral

UDI – Usuarios de drogas intravenosas

UE – Unión Europea

VIH-1,2 – Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2

VIS – Virus de la Inmunodeficiencia en simios

VPH – Virus del papiloma humano

INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue reconocido por primera vez en el año 1981 en los Estados Unidos en un hombre homosexual⁽¹⁾. Desde su descubrimiento hasta la actualidad la infección por el VIH ha causado más de 35 millones de fallecimientos, lo que eleva esta epidemia al nivel de la pandemia de gripe de inicios del siglo XX y la peste bubónica del siglo XIV en términos de mortalidad⁽²⁾.

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, la monitorización de la epidemia, la profilaxis de enfermedades oportunistas, la identificación de drogas antivirales efectivas y la prevención de la transmisión perinatal ha conseguido mitigar los efectos devastadores que estaba provocando el VIH en todo el mundo. A pesar de todas las medidas descritas previamente, existen algunas áreas geográficas en las que el VIH continúa provocando unos efectos dramáticos referente a la despoblación y el descenso de la fertilidad.⁽³⁾

ORIGEN DE LA INFECCIÓN

Los estudios moleculares sugieren que el VIH se desarrolló a partir de un lentivirus, el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) que se encontró en algunas especies de monos de Bioko (costa este africana) y chimpancés en Camerún.⁽⁴⁾

Existen dos tipos de VIH, el VIH tipo 1 y el tipo 2, ambos descendientes de diferentes cepas del VIS.⁽⁵⁾ El primero de ellos es el más frecuente y a nivel filogenético se divide, a su vez, en diferentes subtipos.⁽⁶⁾ La diferencia principal entre el tipo 1 y el tipo 2 es que la infección por este último tiene un curso más indolente y además puede tener resistencia intrínseca a algunos fármacos antivirales, en concreto fármacos no inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (ITINN) y enfurvitida.⁽⁷⁾

El VIH-1 se divide en 4 grupos virales diferentes, cada uno de los cuales viene de una línea diferente de transmisión zoonótica (los grupos M, N y O se desarrollaron a partir de los chimpancés y el P proviene del gorila). El grupo M es el más frecuente de todos los subtipos y se expande por todas las regiones del mundo, mientras que el resto están limitados a una distribución geográfica.⁽⁸⁾ Los virus del grupo M se dividen a su vez en 9 subtipos diferentes según las diferentes formas recombinantes (A-D, F-H, J-K)⁽⁹⁾. El subtipo C supone casi la mitad de las infecciones del VIH-1 de todo el mundo y predomina en las regiones de África e India⁽¹⁰⁾. El subtipo B es más frecuente en América del Norte, Europa Central y del Este, El Caribe y América del Sur⁽¹⁰⁾. El grupo O representa el 1% del total de todas las infecciones por el VIH-1 y se localiza fundamentalmente en el Oeste de África.⁽⁹⁾

El VIH-2 es el responsable de aproximadamente el 5% de las infecciones globales.⁽¹¹⁾ Es una fuente importante de infecciones en el Oeste de África y en las

regiones que han tenido una relación histórica con esta zona geográfica como Portugal y la India.⁽¹¹⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Es evidente que la epidemia actual del VIH se ha desarrollado en los últimos 40 años y es muy diferente a cuando se descubrió en un grupo pequeño de hombres homosexuales al inicio de los años 80⁽³⁾. La infección por este agente ha alcanzado a todos los países y a toda la población del mundo. Su importancia es especialmente alarmante en ciertas áreas geográficas como el África Subsahariana y el sureste de Asia, aunque continúa siendo una seria amenaza en la Europa del Este, Latinoamérica y el Caribe.⁽¹²⁾

DATOS GENERALES

A finales del 2014 los datos recopilados a nivel global sobre la infección por el VIH son las siguientes:

- 36,9 millones de personas viven infectadas por el VIH
- 2 millones han adquirido la infección durante dicho año
- 1,2 millones de personas han perdido la vida a causa del VIH en el 2014
- 17,1 millones de personas viven con el VIH y lo desconocen

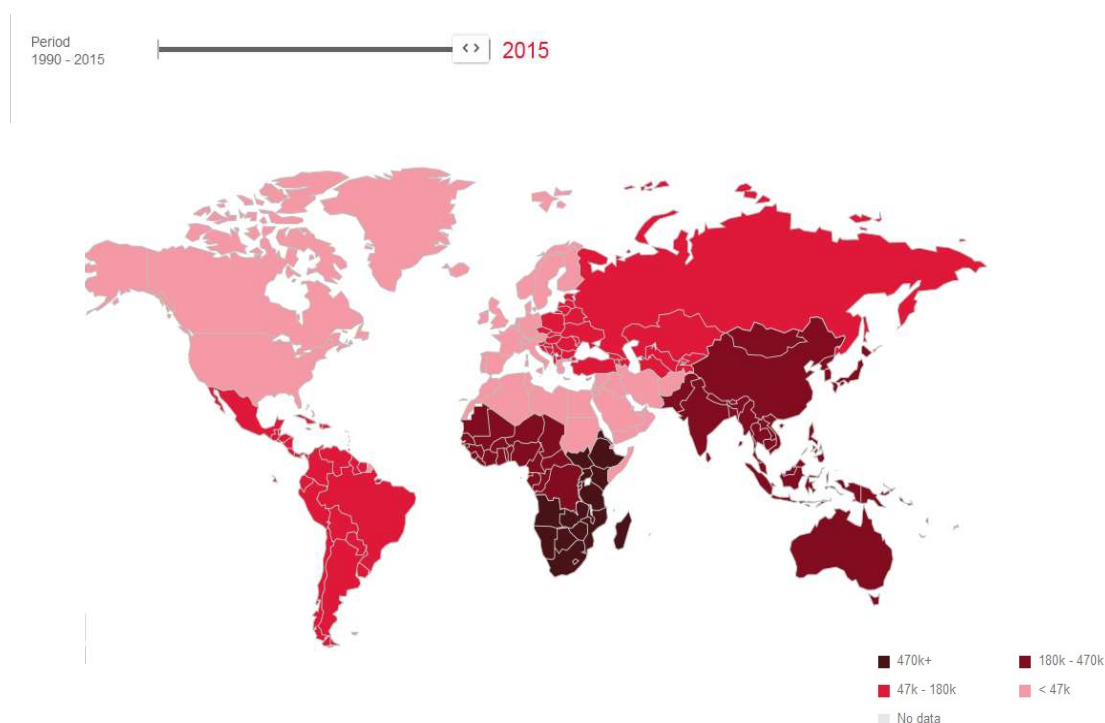
La prevalencia mundial del VIH se ha estabilizado aunque en algunos países parece que aumenta.⁽¹²⁾ Esto puede estar en relación con el aumento de la supervivencia de los pacientes con VIH gracias al tratamiento antirretroviral. A mediados del 2014 la incidencia de nuevas infecciones por el VIH había descendido de forma considerable en un 35% desde el 2000 (un 58% en los niños) y las muertes relacionadas con el SIDA han disminuido en un 42% desde su punto más álgido en el año 2000.⁽¹³⁾

Es importante destacar que casi tres cuartas partes de la población infectada vive en África Subsahariana. Son los países de dicha región geográfica y del Caribe donde se

encuentra la mayor prevalencia en adultos de pacientes infectados por el VIH.⁽¹⁴⁾ Con respecto a los niños, se estima que actualmente existen 3,3 millones que viven con el VIH. De los 260,000 niños que adquirieron la infección en el 2013, el 70% nacieron en África subsahariana, el 25% en el Sudeste de Asia y el resto entre Latinoamérica y El Caribe.⁽¹⁵⁾

En el 2013, el VIH fue una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo, principalmente en la región de África subsahariana, donde se ha convertido en la primera causa de fallecimiento.⁽¹⁶⁾

Imagen 1. Mapa que representa la mortalidad causada por la infección del VIH en el mundo desde los años 90 hasta el año 2015. <http://aidsinfo.unaids.org/>



POR REGIONES

1. ÁFRICA SUBSAHARIANA

En África subsahariana habita el 10% de la población y tres cuartos de los infectados por el VIH del mundo.⁽²⁾ Existen grandes diferencias dentro de la misma

región en cuanto a prevalencia se refiere, que varía entre el 4,7% en unas áreas y el 25% en otras. Del total de la población infectada por el VIH, el 25% viven en Sur de África y el 13% en Nigeria.⁽¹³⁾ Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia, las grandes epidemias en esta zona se han estabilizado e incluso podría decirse que tienden al descenso, probablemente por el declive de las nuevas infecciones y el mayor acceso por parte de la población al tratamiento antirretroviral.⁽¹²⁾ Entre el 2005 y el 2014, el número de nuevas infecciones y el número de muertes por SIDA han disminuido en la región un 41% y un 34%, respectivamente.⁽¹²⁾

Las nuevas infecciones se adquieren principalmente por vía heterosexual (HTX) y las mujeres representan el 58% de la población infectada por el VIH.⁽¹²⁾ Las diferencias de género son particularmente notables en las mujeres adolescentes comparadas con sus parejas varones; la prevalencia en mujeres entre los 15 y los 19 años es cinco veces más alta que en adolescentes varones de la misma edad.⁽¹⁶⁾ Se estima que las mujeres profesionales del sexo tienen una prevalencia de la infección por VIH del 11,8% en esta área geográfica. Comparadas con la población femenina en general, la odds ratio (OR) de esta subpoblación de mujeres es de 13,5.⁽¹⁷⁾

2. LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE

El segundo lugar donde existe mayor prevalencia de la infección por VIH tras África subsahariana es el Caribe.⁽¹³⁾ Alrededor del 50% de la población infectada vive en Haití, a pesar de que la mayor prevalencia (alrededor de un 3,2%) se da en Las Bahamas. Se estima que 280.000 [210.000 – 340.000] personas, entre ellas un igual número de mujeres y hombres y 13.000 [11.000 – 15.000] niños, vivían con el VIH en el Caribe en el

2014. Se estima que 29.000 [23.000 – 37.000] personas que vivían con VIH eran jóvenes de 15 – 24 años (de los cuales el 53% eran mujeres).⁽¹⁸⁾

El número de nuevas infecciones se redujo a la mitad y el número de fallecimientos relacionados con el VIH bajó del 50% entre el 2000 y el 2014.⁽¹²⁾

En Latinoamérica se estima que alrededor de 1,7 millones de personas están infectados por el VIH a finales del 2014.⁽¹⁸⁾ Del total de las personas infectadas, tres cuartas partes provienen de Brasil, Colombia, México y Venezuela. Es particularmente pronunciada la epidemia que viven los hombres que tiene sexo con otros hombres.⁽¹³⁾ Cerca de 100.000 personas que viven con el VIH en Latinoamérica tienen entre 15-24 años, incluyendo a 40.000 niñas adolescentes y mujeres jóvenes.⁽¹⁹⁾

A pesar de los datos descritos, desde el 2000 se ha producido un descenso del 17% relacionado con los nuevos contagios y una reducción del 31% en términos de mortalidad.⁽¹³⁾

3. ASIA

Aunque la prevalencia general de pacientes infectados por VIH es baja (alrededor del 0,6%), este porcentaje no hay que despreciarlo debido a que en dicha región habita la mitad de la población mundial. Se estima que aproximadamente 5,1 millones de personas conviven con el VIH en Asia, y la mitad de esta población pertenece a la India. Más de millón y medio son mujeres y 110.000 son menores de 15 años.⁽¹³⁾ La vía principal de adquisición de la infección es por contacto sexual.⁽²⁰⁾ Existe numerosos obstáculos

que facilitan las infecciones por el VIH como la falta de aceptación del uso del preservativo y que la homosexualidad está tachada de delito penal.⁽²⁰⁾

En China la prevalencia ronda el 0,05% de infecciones por el VIH en la población general, lo que supone alrededor de 1 millón de personas.⁽²¹⁾ Entre las nuevas infecciones el 49% son secundarias al uso de drogas por vía parenteral y el 50% al contacto sexual.⁽²²⁾ En el 2007 el 12% de los hombres homosexuales estaban infectados por el VIH y de forma paralela se observó un ascenso en la prevalencia de la sífilis en este grupo de pacientes.⁽²¹⁾

4. ESTADOS UNIDOS

A finales del 2014 aproximadamente 1,2 millones de personas vivían infectadas por el VIH en los Estados Unidos de América.⁽²³⁾ En ese mismo año se diagnosticaron 47.352 nuevos casos de contagio (15 nuevas infecciones por cada 100.000 habitantes).

A mediados de los años 90 los avances en el tratamiento antirretroviral permitieron reducir de forma notable la progresión de infección por VIH a fase de SIDA, lo que permitió el descenso de la mortalidad asociada a esta enfermedad infecciosa. Como consecuencia, el número de nuevas infecciones, entre el 2009 y el 2014, había disminuido de 1,2 a 8,4 casos por 100.000 habitantes, al igual que los fallecimientos por causas relacionadas por el VIH, de 6,2 a 5,5 muertes por cada 100.000 habitantes. Hasta el 2012, 658.507 personas había fallecido con el diagnóstico de SIDA en Estados Unidos; 13.712 perdieron la vida sólo en el año 2012.⁽²³⁾

Existen algunas minorías étnicas en Norteamérica que tienen una predisposición desproporcionada para adquirir la infección por VIH, como los africanos-americanos y latinos.⁽²⁴⁾ Se han publicado casos de infección por VIH en mujeres no hispánicas de raza negra que presentan un riesgo 19 veces mayor que mujeres blancas no hispánicas. Los hombres de raza negra homosexuales tienen una OR tres veces mayor para infectarse que los hombres homosexuales de otras razas.⁽²⁴⁾

También se ha descrito un desequilibrio asociado al género en relación con la infección por el VIH en los Estados Unidos. El 65% de todos los nuevos diagnósticos en esta zona geográfica se da en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH). En cambio, las nuevas infecciones debidas a la vía heterosexual suponen alrededor del 25%.⁽²⁵⁾

5. EUROPA

A finales del 2015 había 1,7 millones de personas infectadas por el VIH según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Europa, incluyendo a Rusia.⁽²⁶⁾ Ese año se diagnosticaron 190.000 nuevos casos, lo que supone un aumento del 57% comparado con el año 2010. Este aumento se debe fundamentalmente a los nuevos diagnósticos en los países del Este de Europa, que comparados con los países del Oeste tienen una incidencia mucho. Dentro de los países del Este, los que presentan un mayor ratio de infecciones son Rusia, Ucrania y Estonia.⁽²⁶⁾

El número de muertes relacionadas con el SIDA en Europa del Este y Asia Central aumentó más del triple entre el 2000 y el 2014.⁽¹³⁾

La forma de transmisión del virus difiere según el área geográfica en la que nos encontremos. En los países del Oeste y Europa central el modo de transmisión predominante es la vía sexual homosexual entre hombres, seguido de la heterosexual. Por el contrario, en los países del Este el contacto heterosexual es la forma más frecuente de transmisión por delante de la inyección de drogas intravenosas. La transmisión entre varones homosexuales ha aumentado de forma muy importante entre el año 2004 y el 2013 si incluimos a todos los países de Europa.⁽²⁶⁾

5.1. ESPAÑA

Desde el año 2003 se han notificado un total de 39350 diagnósticos de infección de por VIH. Hasta el 30 de junio del 2016 se habían registrado 3428 nuevos casos de infección, lo que representaba para el año 2015 una tasa de 9,44 por 100000 habitantes.

Los hombres suponen el 85.9% de los nuevos diagnósticos y las tasas correspondientes para hombres y mujeres fueron de 12,9 y 2,0 por 100000 habitantes respectivamente. La mediana de edad fue de 36 años sin diferencias por sexo.

La transmisión predominante fue la HSH (hombres que tienen sexo con hombres) con un 53.6% seguida de la transmisión heterosexual que supuso un 25.4%. La tercera en frecuencia fue debida al uso compartido de material de inyección para el uso de drogas por parenteral (2,8%). Entre las mujeres, la transmisión heterosexual constituía la gran mayoría con un 79,5% de los nuevos diagnósticos.

En el año 2015 el 30,3% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas de otros países; tras el origen español, el más frecuente fue el latinoamericano con un 16%.

Cabe destacar, en el caso de las mujeres, el elevado porcentaje (49,2%) de extranjeras que se infectaron por el VIH.

Se observaron diferentes tendencias entre los nuevos diagnósticos según la forma en la que se había adquirido el VIH. Vamos a intentar describir estas tendencias según los diferentes grupos:

*Usuarios de drogas por vía parenteral (UDI). Se objetivó un descenso progresivo en todas las tasas por 100.000 habitantes.

*Transmisión sexual. También se observó una tendencia descendente en las mujeres, mientras que en los hombres se mantenía estable. Por el contrario, las tasas de nuevos diagnósticos en los hombres homosexuales presentaron una tendencia ascendente.

Debido a que unas formas de transmisión aumentaron y otras disminuyeron la prevalencia global en los diferentes grupos de edad permaneció estable.

Si incluimos a los pacientes extranjeros portadores del VIH la tendencia observada en las diferentes categorías de transmisión se hizo más compleja. Las tasas de UDI disminuyeron en los dos sexos, pero en los pacientes extranjeros la tendencia disminuyó de forma importante. El número de pacientes que adquirieron la infección por vía sexual heterosexual disminuyeron si incluimos a mujeres y hombres de cualquier procedencia. En cambio, las tasas de transmisión sexual por vía homosexual de nuevos diagnósticos estaban en ascenso aunque fue más marcado en hombres españoles que en foráneos⁽²⁷⁾.

MODOS DE TRANSMISIÓN

Las formas más frecuentes para adquisición de la infección por el VIH son las siguientes:⁽²⁸⁾

- TRANSMISIÓN SEXUAL, incluyendo la vía homosexual y la heterosexual.
- TRANSMISIÓN PARENTERAL, donde predomina la inyección de drogas por vía parenteral.
- TRANSMISIÓN PERINATAL

La importancia relativa de estas formas de transmisión en zonas del mundo dispares y en momentos de tiempo distintos conlleva a episodios epidémicos de infección por el VIH en diferentes lugares geográficos.⁽²⁹⁾

A. VÍA SEXUAL

Más del 80% de las infecciones por VIH en el mundo se adquieren por vía sexual a través de contacto heterosexual, de los cuales, más de la mitad son mujeres.

Estos datos reflejan la situación de África subsahariana, donde vive la población con mayor tasa de infección por el VIH y donde el contacto heterosexual es la principal vía de adquisición de la infección y el pilar principal para mantener la epidemia por el VIH en esta zona.⁽¹³⁾

Por el contrario, en otras áreas del mundo los hombres se infectan con mayor frecuencia que las mujeres; estos datos reflejan la actual epidemia por VIH que se vive en el colectivo de hombres homosexuales que presentan un riesgo 19 mayor de adquirir el VIH que la población general.⁽¹³⁾ En varios países del mundo desarrollado, a pesar del

acceso al tratamiento antirretroviral, la incidencia de VIH ha aumentado en hombres homosexuales, mientras que otras formas de transmisión tienen una tendencia al descenso.⁽²³⁾

B. USO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL

Sin incluir la región de África subsahariana la inyección de drogas por vía intravenosa supone el 30% del total de nuevos diagnósticos por VIH.⁽¹³⁾ El uso de drogas por vía parenteral se da predominantemente en los países del Este de Europa y en algunos países de Asia.⁽³⁰⁾ Los datos estudiados sugieren que existen alrededor de 15,9 millones de personas usuarias de este tipo de drogas en todo el mundo. La mayoría de estas personas habitan en China, Estados Unidos y Rusia, donde la prevalencia de infecciones por VIH asociadas al uso de drogas por vía intravenosa son 12, 16 y 37% respectivamente.⁽³¹⁾

C. TRANSMISIÓN PERINATAL

Debido a la alta prevalencia de mujeres jóvenes en edad fértil que son portadoras del VIH existe un riesgo potencial elevado de transmisión a niños, desde el inicio del embarazo hasta la lactancia materna.⁽¹⁴⁾ El 90% de los niños infectados han adquirido la infección a través de vía materna. En países como África subsahariana en el que entre el 20 y el 40% de las mujeres están infectadas por el VIH, un tercio de los niños adquirirán la infección a través de sus madres.⁽¹⁴⁾ A pesar del uso de tratamiento antirretroviral durante el embarazo, en el momento del parto y el periodo de lactancia, sólo una

minoría de esta población (el 25%) podrá tener acceso a los fármacos para poder realizar correctamente la profilaxis.⁽³²⁾

En los países desarrollados merced al diagnóstico prenatal de la infección por VIH en las mujeres embarazadas y al tratamiento antirretroviral y supresión virológica antes del parto, esta vía de transmisión ha descendido enormemente.

FACTORES DE RIESGO

Aunque la incidencia de VIH ha descendido de forma importante desde el inicio de la epidemia, todavía ocurren millones de infecciones al año en todo el mundo. Existen factores de riesgo que facilitan al virus infectar al ser humano.⁽³³⁾ Vamos a describirlos a continuación:

- Carga viral de cada individuo: para todas las formas de transmisión, a mayor carga viral del individuo infectado mayor riesgo de transmisión a otro individuo serodiscordante.^{(34),(35)} Con el uso de tratamiento antirretroviral en la infección crónica el riesgo de transmisión ha disminuido de forma sobresaliente.^{(36),(37)} Pero en la infección aguda la carga viral es elevada y la replicación viral en secreciones genitales puede persistir durante varias semanas, por lo tanto el riesgo de transmisión en este momento de la enfermedad es muy elevado.⁽³⁸⁾
- Desconocer el estatus VIH. Existen personas que son portadoras del VIH y que desconocen que lo son.⁽¹²⁾ La probabilidad de adquirir el VIH de una persona que desconoce que lo porta es desconocido.
- Comportamiento sexual. Existen ciertos comportamientos sexuales que aumentan el riesgo para adquirir el VIH, como no usar el preservativo, tener varias parejas sexuales, el uso de drogas por vía parenteral, etc.⁽³⁹⁾ Además, el presentar otras infecciones de transmisión sexual, que pueden provocar lesiones en la mucosa y sangrado como la sífilis, también aumenta el riesgo de contagio por el VIH.⁽³⁹⁾ La transmisión por el VIH es mayor entre parejas homosexuales que heterosexuales.⁽⁴⁰⁾ Dentro de las heterosexuales el riesgo de contagio es

mayor de hombre a mujer que viceversa. Un estudio europeo ha concluido que la transmisión de hombres a mujer es 1,9 veces más eficiente.⁽⁴¹⁾

- Carga viral en fluidos genitales. Como hemos descrito previamente el riesgo de transmisión es más bajo cuanto menores son los niveles en plasma de carga viral.⁽³⁶⁾ Sin embargo, existen algunos estudios que sugieren que a pesar de que el individuo se mantenga indetectable a nivel plasmático, puede detectarse el virus en el fluido seminal de forma intermitente, lo que conllevaría un aumento del riesgo a una pareja serodiscordante.⁽⁴²⁾

- Transmisión sanguínea. La que mayor riesgo conlleva es a través de una transfusión de sangre, seguida del uso compartido de jeringuillas, un pinchazo accidental y la exposición de una muestra de sangre a una mucosa.⁽⁴³⁾ Hay que tener en cuenta que en ocasiones los individuos tienen más de un factor de riesgo de diferentes clases y eso aumenta aún más el riesgo de adquirir la infección.⁽⁴⁴⁾

EVOLUCIÓN DEL VIH A LO LARGO DE LOS 30 AÑOS DE EPIDEMIA

A 30 años de haberse descrito los primeros casos de infección por el VIH, y a pesar de grandes avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención, la infección se ha diseminado a todos los países del planeta. La rapidez con que se desarrolló el primer fármaco antirretroviral y la eficacia y variedad de los actuales es simplemente espectacular. Los tratamientos combinados altamente efectivos, han cambiado dramáticamente la evolución natural de la enfermedad, pasando de ser una infección progresiva con una letalidad cercana al 100%, a una infección crónica controlable.⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, persisten dos grandes retos: la disponibilidad del tratamiento a pacientes de países en desarrollo y el desarrollo de una vacuna efectiva.⁽⁴⁵⁾

1. CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del VIH es compleja y dinámica. Alrededor de 36 millones de personas estaban infectadas por el VIH en todo el mundo a finales del año 2015, lo que supone el 0.8% de todos los adultos en edad reproductiva.⁽¹²⁾ En general, los casos de nuevos diagnósticos desciende en muchos países del mundo, pero no está claro que esta pandemia haya alcanzado su pico de máxima incidencia⁽³⁾. ONSUSIDA publicó en el 2012 una comparativa de datos con respecto a nuevos casos entre los años 2001 y 2011 en plena expansión del tratamiento antirretroviral; en general la incidencia había disminuido un 20%, fundamentalmente en El Caribe y África subsahariana.⁽³⁾ En esta última región es donde el cambio ha sido más impactante pasando de 2,4 millones de nuevos casos en el año 2001 a 1.8 millones en el 2015, lo que supone una reducción del 25% en la incidencia.⁽¹²⁾ A pesar de estos datos tan esperanzadores, la carga del VIH en

ciertos grupos de población continúa siendo alarmante. Si continuamos analizando los nuevos casos en África subsahariana, los ratios más elevados de nuevas infecciones se dan en chicas adolescentes y mujeres jóvenes.⁽⁴⁶⁾

Existen otras dos regiones en el mundo donde la incidencia de VIH continúa en aumento; son Europa del Este y Centro de Asia y la mitad Este y Norte de África.⁽¹²⁾ Los subgrupos de población más afectados por el VIH en estas regiones son los hombres que tienen sexo con otros hombres, las mujeres transgénero, los trabajadores del sexo y los adictos a drogas por vía parenteral.^{(47),(48)}

A pesar de lo descrito previamente, nos encontramos en el momento más optimista de los 30 años de historia de la infección por el VIH.⁽³⁾ Los avances en el acceso al tratamiento y la reducción de la transmisión sobre todo vertical, han disminuido la incidencia de forma considerable. La prevalencia aumenta en general debido fundamentalmente al aumento de la supervivencia por el mayor acceso del tratamiento antirretroviral.⁽³⁾ Por el contrario, la tendencia con respecto a la mortalidad asociada al VIH se mantiene estable o desciende, dependiendo de la región en la que nos encontremos.⁽³⁾

2. ESPAÑA

En España gracias a la vigilancia epidemiológica que se ha llevado a cabo desde el descubrimiento del VIH en los años 80, podemos describir los cambios desde el punto de vista epidemiológico que ha desarrollado el VIH en nuestro país.⁽⁴⁹⁾ En los años 80 el uso de drogas por vía parenteral suponía la principal vía de adquisición del virus. El abandono de prácticas de sexo seguro, como puede contrastarse en el considerable

aumento de la incidencia de sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual, ha supuesto un repunte de la transmisión del VIH por vía sexual.⁽⁵⁰⁾ En este contexto de constantes cambios en lo que respecta a la epidemiología, la inmigración es otro factor con un impacto no desdeñable en este aspecto. España es uno de los países que más inmigrante recibe del mundo dato que se va a ver reflejado en la epidemiología de la infección.⁽⁴⁹⁾

La epidemia tiene un contagio predominantemente sexual, pero en nuestro medio todavía hay un considerable número de pacientes cuya adquisición de la infección proviene del uso de drogas por vía parenteral; esto probablemente esté en relación con el gran peso de este factor en los primeros años de la infección.⁽⁴⁹⁾ Desde el año 2000 se ha producido un descenso considerable de los nuevos diagnósticos de forma global⁽⁵¹⁾ y esto probablemente se deba a la introducción del TARGA, programas de prevención y educación para evitar la transmisión del VIH y programas de reducción de daños relacionados con el consumo de drogas en inyección y el uso de agujas y jeringas contaminadas.⁽⁵²⁾ La transmisión por relaciones heterosexuales ha experimentado un importante ascenso en los últimos años, sobre todo en mujeres.⁽⁵¹⁾ El screening en el embarazo y la elevada inmigración de países con alta prevalencia de esta vía de propagación han contribuido al aumento de estas tasas.⁽⁴⁹⁾ Desde la introducción del TARGA la transmisión vertical ha disminuido de forma importante.⁽⁵¹⁾ Durante el año 2015 se registró ningún caso de transmisión vertical, probablemente debido a un adecuado control durante el embarazo.⁽⁴⁶⁾

El retraso en el diagnóstico, definido como diagnóstico simultáneo o en un periodo inferior a un año de infección por VIH o enfermedad avanzada con criterios de

SIDA, es alarmante a pesar de la introducción de TARGA y todos los programas de prevención de la infección.⁽⁵³⁾

DIFERENCIAS ASOCIADAS AL SEXO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH (epidemiológicas, biológicas, clínicas y tratamiento)

Las mujeres representan actualmente unos de los grupos de mayor crecimiento con respecto a la infección por el VIH. La mayoría de aspectos clínicos son similares a los de los hombres pero existen ciertas áreas de la enfermedad en los que existen diferencias basadas en el género.⁽⁵⁴⁾

- Diferencias en la carga viral en la infección temprana
- Diferencias en ciertas enfermedades oportunistas
- Diferencias relacionadas con la toxicidad y eventos adversos del tratamiento antirretroviral
- Existen ciertas complicaciones relacionadas con el sexo femenino
- Aspectos relacionados con el VIH y el embarazo
- El impacto psicosocial que produce la infección por el VIH en la mujer
- Disponer de un fácil acceso a los cuidados médicos necesarios

1. EPIDEMIOLOGICAS

Desde el descubrimiento del VIH en los años 80 el número de casos que se detectan de SIDA en las mujeres ha crecido de manera anual a nivel global. El porcentaje de mujeres que viven con el VIH no para de aumentar, sobre todo en países del África Subsahariana que puede llegar hasta el 60% en algunas áreas geográficas. En Europa, a pesar de que el VIH predomina fundamentalmente en los hombres, las mujeres ya suponen casi un tercio de los nuevos diagnósticos. Un dato muy preocupante es la

importante afectación de mujeres de un rango de edad entre los 15 y los 24 años, que presentan tasas de infección que pueden incluso duplicar a la de los hombres.^{(55), (56)}

Los trabajos de investigación que se realizaron tras el descubrimiento del VIH tenían a las mujeres muy infrarrepresentadas.⁽⁵⁷⁾ Muchas de las mujeres infectadas por el VIH proviene de comunidades en las que no existe un adecuado acceso al sistema de salud, hay una pobreza muy elevada, violencia doméstica y abuso de sustancias.⁽⁵⁸⁾

A pesar de los años transcurridos desde el inicio de la epidemia las mujeres continúan teniendo un papel muy poco importante en los ensayos clínicos, por lo que los datos sobre la historia natural de la infección del VIH en las mujeres son limitados.⁽⁵⁹⁾ También existe poca información y pocos ensayos clínicos desarrollados específicamente para conocer la eficacia y los problemas relacionados con el tratamiento antirretroviral en la mujer; lo que se hace habitualmente es extrapolar la información de los datos aportados por ensayos clínicos en los que la mayoría de los pacientes son hombres.⁽⁶⁰⁾

Las mujeres adquieren la infección fundamentalmente a través de la vía sexual heterosexual, superando actualmente a la vía intravenosa por uso de drogas parenterales. Se ha propuesto en algún trabajo que durante el ciclo menstrual normal, existe un periodo de tiempo de unos 7-10 días en el que la inmunidad humoral, innata y la mediada por células está suprimida por el estradiol y/o progesterona, aumentando el riesgo potencial para ser infectada por el VIH; ésta hipótesis aún está en desarrollo y requiere más estudios para confirmarla.⁽⁶¹⁾

Al inicio de la epidemia algunos estudios describieron que la progresión a la fase de SIDA de las mujeres infectadas por el VIH era mayor que en los hombres. Sin

embargo, análisis posteriores demostraron que la progresión era mayor a fase de SIDA debido a otros cofactores, como un menor acceso a los cuidados médicos y al tratamiento. El descenso en la mortalidad asociado a la fase de SIDA en las mujeres fue menos dramático y más lento comparado con los hombres.⁽⁶²⁾

2. DIFERENCIAS BIOLÓGICAS ASOCIADAS AL GÉNERO

Al igual que existen diferencias de género con respecto al acceso a los cuidados médicos, también existen diferencias biológicas ligadas al sexo. En un trabajo publicado en la revista Lancet se estudió una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral en las que las mujeres presentaban una menor carga viral comparada con la de los hombres. En cambio, este dato no supuso diferencias en el tiempo para el desarrollo de la fase de SIDA comparados ambos sexos.⁽⁶³⁾ Muchos otros estudios han encontrado estas diferencias en la carga viral asociada el género sin que este hallazgo se traduzca en un cambio en la mortalidad. La diferencia se produce fundamentalmente en los primeros años de la seroconversión. Un grupo encontró cargas virales más bajas en la seroconversión en las mujeres comparado con los hombres sin diferencias en el número de CD4. Inicialmente la carga viral resultó ser un predictor de progresión del VIH en los hombres, pero no en las mujeres.^{(64),(65),(66)}

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LAS MUJERES

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es la entidad clínica definitoria de SIDA más frecuente tanto en hombres como en mujeres con una avanzada inmunodepresión ($CD4 < 200 / mm^3$).⁽⁶⁷⁾ Otro cuadro clínico frecuente también propio de estados avanzados de inmunodepresión es el sarcoma de Kaposi, que se da con una mayor prevalencia en hombres, probablemente porque se asocia a la infección concomitante por el herpes virus humano 8⁽⁶⁸⁾. En las mujeres el sarcoma de Kaposi se tiende a diagnosticar más tarde y en una fase más avanzada, posiblemente relacionado con el retraso diagnóstico.⁽⁶⁹⁾

Para muchas mujeres los problemas ginecológicos pueden ser la primera manifestación de una infección por el VIH, pero hay que tener en cuenta que las siguientes entidades también puede aparecer en mujeres no infectadas.

3.1 VAGINITIS POR Candida. La vaginitis por *Candida* de forma recurrente (al menos 4 episodios en un año) puede ser la manifestación inicial de una infección por VIH. Es la entidad ginecológica más común asociada al VIH. Las mujeres infectadas por el VIH tienen una mayor incidencia, pero sobre todo, una elevada persistencia a pesar de un correcto tratamiento⁽⁷⁰⁾.

3.2 ALTERACIÓN DE UNA CITOLOGÍA CERVICAL. Las mujeres infectadas por el VIH presentan un mayor riesgo de padecer lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (CIN), atipia y carcinoma.⁽⁷¹⁾ Como en mujeres libres de VIH, la infección por los subtipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) condicionan un alto riesgo de sufrir este tipo de lesiones premalignas y malignas.⁽⁷²⁾ El aumento del riesgo está directamente relacionado con el grado

de inmunodepresión (número de CD4) producido por el VIH. Las mujeres infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar CIN si las comparamos con mujeres VIH negativas. La fuerte asociación entre la infección por el VIH y el VPH crece con la progresiva inmunodepresión y el aumento de la carga viral en plasma. Por el contrario, hay un bajo riesgo de alteraciones en la citología si la mujer infectada por el VIH mantiene un adecuado número de CD4 y la carga viral está controlada. Siguiendo el mismo razonamiento la progresión a neoplasia cervical es mayor en mujeres infectadas por el VIH con bajos niveles de CD4. La supresión de la carga viral en respuesta al uso de tratamiento antirretroviral se ha asociado a una reducción de la infección por el VPH y una mejor y más rápida respuesta de las lesiones cervicales provocadas por el VPH.

(73),(74)

3.3 ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA. Existen algunos estudios que describen que las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica e infectadas por el VIH desarrollan un número mayor de complicaciones que las mujeres que no están infectadas por el VIH. Pueden presentar fiebre y signos de sobreinfección, peor respuesta al tratamiento y requieren tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia.^{(75),(76)}

3.4 ÚLCERAS GENITALES. La vaginosis bacteriana es más grave, más prevalente y más recurrente en mujeres infectadas por el VIH, comparadas con las mujeres no infectadas.⁽⁷⁷⁾ También se asocia la gravedad y la recurrencia con un peor control de la infección por el VIH, sobre todo cuando los CD4 son menores de 200 células/mm³.⁽⁷⁷⁾ Otras enfermedades que provoquen úlceras

genitales como el virus herpes son más graves y frecuentes en mujeres infectadas por el VIH.⁽⁷⁸⁾

3.5 DESORDEN MENSTRUAL. Los desórdenes menstruales incluyendo una menopausia precoz parece que son más frecuente en mujeres infectadas por el VIH, que en mujeres que no lo están. Podría ser más precoz y más sintomática y se perfila como factor predisponente que la cifra de CD4 sea menos de 200 células/mm³.⁽⁷⁹⁾

3.5 PATOLOGÍA PERIANAL Y VULVAR. Las mujeres infectadas por el VIH presentan un mayor riesgo de lesiones vulvares y patología perianal comparado con las mujeres que no están infectadas por el VIH.⁽⁸³⁾ Fundamentalmente, está asociado a la infección por el VPH y al control inmunológico del VIH que presente la mujer. Está aumentado el riesgo de presentar verrugas vulvares y lesiones tipo CIN.⁽⁷⁶⁾

4. TRATAMIENTO

Actualmente existen numerosas dudas con respecto a la influencia del sexo sobre el tratamiento antirretroviral (TAR). Existen diferencias fundamentales entre hombres y mujeres como el índice de masa corporal, la composición corporal, el perfil hormonal que pueden hacer pensar que las mujeres necesiten unas dosis más bajas de los fármacos y son susceptibles a desarrollar un mayor número de eventos adversos.⁽⁶⁰⁾

En general la eficacia del tratamiento antirretroviral es similar entre hombres y mujeres, salvo en los estudios ACTG5142 y ACTG 5202 en los que se plantea que la

eficacia es menor en mujeres.⁽⁸⁰⁾ Globalmente se observan más efectos secundarios en mujeres, en muchos casos de mayor intensidad, probablemente relacionados con las diferencias en cuanto a composición corporal y metabolismo.⁽⁸¹⁾ Otros aspectos a tener en cuenta es que un gran número de mujeres que viven con el VIH se encuentran en edad fértil, hecho importante a considerar si se va a valorar el inicio de un tratamiento antirretroviral ya sea por el deseo de embarazo o la potencial necesidad de iniciar un tratamiento anticonceptivo.⁽⁸²⁾

4.1 ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN): se ha observado que las mediciones de las concentraciones en plasma de Zidovudina y Lamivudina son mayores en mujeres que en hombres. Además, las mujeres alcanzan la supresión virológica dos veces más rápido. En el caso concreto de Abacavir, las mujeres muestran una exposición mayor que se refleja en el aumento de un 38% del área bajo la curva de Abacavir, ajustado a peso. Con Tenofovir la información es escasa.⁽⁸³⁾

4.2 NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITINN): la Nevirapina es de los pocos fármacos que precisa modificaciones específicas con respecto a su uso en ambos sexos, por alto riesgo de hepatotoxicidad asociado a los niveles de CD4, los hombres no deben iniciar si tienen unos $CD4 > 400$ células / mm³ y las mujeres si son mayor de 250 células/mm³.⁽⁸⁴⁾ Con respecto a Efavirenz existe una variabilidad muy elevada Inter paciente, lo que tiene una traducción muy importante a nivel clínico. Los pacientes con una baja exposición tienen un alto riesgo de sufrir fracasos terapéuticos y por tanto mutaciones en el ARN viral, y aquellos que presentan niveles más elevados tiene un alto riesgo de sufrir toxicidad.⁽⁸⁵⁾ Las mujeres parece que presentan un mayor número de eventos adversos relaciones con toxicidad del sistema nervioso central.⁽⁸⁵⁾

4.3 INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs): Con el uso de Lopinavir no se observaron diferencias entre ambos sexos. Sin embargo, Ritonavir tiene una mayor concentración plasmática en mujeres con respecto a los hombres.⁽⁸⁶⁾ En un subanálisis el estudio Grace la exposición media a Darunavir resultó ser un 20% mayor en mujeres que la obtenida con los varones. Los IPs en general tienen una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, como náuseas y vómitos en mujeres.⁽⁸⁷⁾

4.4 INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI): Es la última familia de fármacos antirretrovirales que se ha incorporado al arsenal terapéutico contra el VIH y no existen dudas sobre su eficacia. Se han convertido en la primera elección en todas las guías sobre VIH. Existen dos ensayos clínicos recientes realizados en mujeres en los que comparaban, sobre la misma pareja de análogos (Tenofovir y Lamivudina), Atazanavir (IP) potenciado con ritonavir con dos INI, Dolutegravir (ARIA)⁽⁸⁸⁾ y Elvitegravir (WAVES).⁽⁸⁹⁾ En ambos estudios los dos INI obtienen mejores resultados en cuanto a eficacia y seguridad que el IP en mujeres.

Con respecto a la eficacia del tratamiento antirretroviral, con los datos actualmente disponibles parece que no existen diferencias entre hombres y mujeres. No existe ninguna limitación en cuanto al uso de tratamiento antirretroviral exclusivamente por el género. Pero si se observó en el estudio Grace que las mujeres presentan una mayor tasa de abandono de tratamiento comparado con los hombres; los motivos para la suspensión del tratamiento estaban en relación con eventos adversos y pérdida de seguimiento.⁽⁹⁰⁾

Si nos centramos en la adherencia al tratamiento, sin disponer de ningún estudio comparativo directo entre hombres y mujeres, si parece que hay datos en algunos

trabajos que muestran una peor adherencia de estas últimas. Se piensa que factores como una mayor tendencia a los trastornos depresivos, peor tolerancia al tratamiento y soporte psicosocial y el rol de cuidadora tradicional de la mujer, puede influir en un mayor abandono del tratamiento antirretroviral.⁽⁹¹⁾

A la hora de elegir un fármaco antirretroviral en una mujer que se encuentra en edad fértil existen dos condiciones que pueden influir en dicha elección, que son el embarazo y la potencial necesidad de un tratamiento anticonceptivo. Ambas circunstancias intervienen de forma muy profunda en el uso de fármacos antirretrovirales, tanto por los posibles efectos teratogénicos como las interacciones entre los antivirales y los anticonceptivos.⁽⁹²⁾ Estas diferencias con respecto al uso de diferentes fármacos antirretrovirales, también se pueden explicar debido a una mayor tendencia de las mujeres a experimentar un mayor número de eventos adversos derivados del uso de estos medicamentos. Las mujeres desarrollan cambio en la grasa corporal lo que las expone a un mayor riesgo de presentar acidosis láctica, alteraciones hepáticas, dislipemia o rash cuando se comparan con los hombres. Hay varios trabajos que ha arrojado luz sobre estos aspectos y se han propuesto varias teorías al respecto:

- Diferencias fisiológicas fundamentalmente dirigidas a la distribución de la grasa corporal pueden influir en la farmacocinética de los diferentes fármacos.
- El efecto que pueden tener las hormonas femeninas en el metabolismo
- Los cambios que pueden existir en la expresión de diferentes proteínas o enzimas implicadas en el metabolismo de los medicamentos.

Por lo tanto, existen todavía numerosas incógnitas sobre si el sexo es un factor determinante en la farmacocinética de los fármacos antirretrovirales. Los escasos

estudio que existen hasta ahora incluyen un número de pacientes pequeño y los resultados de algunos trabajos son contradictorios. A pesar de ello la información que existe apunta a que la eliminación de los antirretrovirales es más lenta en las mujeres, hecho que podría explicar su exposición a un mayor riesgo de eventos secundarios y una mayor rapidez en alcanzar una repuesta virológica adecuada.⁽⁹²⁾

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Según datos de ONUSIDA en el año 2014 vivían en todo el mundo 36 millones de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Desde que se descubrió este virus aproximadamente, unos 78 millones de personas se han infectado y 39 millones de personas han perdido la vida debido a causas relacionadas con el VIH. Durante ese mismo año se detectaron 2,1 millones de nuevos casos alrededor del mundo. Desde el 2001 los casos nuevos han descendido un 38%.

La incidencia de las mujeres infectadas por el VIH, desde su descubrimiento, no ha dejado de aumentar. A nivel global, la mitad de los 35 millones de infectados por el VIH son mujeres. En los Estados Unidos existen alrededor de 300.000 mujeres infectadas por el VIH.

En España se han detectado 80.827 casos de SIDA desde que se inició la epidemia por el VIH. En el 2011 se habían notificado 844 casos, de los cuales el 21,4% eran mujeres. Esta proporción se ha mantenido más o menos estable del total de los casos conocidos.

La infección en los varones está muy bien estudiada y esto se refleja en la gran cantidad de ensayos clínicos y estudio realizados, pero las mujeres están muy mal representadas en estos trabajos, por lo que no disponemos de datos reales en este subgrupo de población.

Dadas las características propias de la mujer podrían existir diferencias asociadas al género que podrían suponer que la asistencia clínica a esta población sea diferente de la de los hombres.

Es por tanto muy importante estudiar a las mujeres infectadas por el VIH y demostrar si realmente hay diferencias debidas al género, y si conlleva que la asistencia no sea la misma entre hombres y mujeres.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los cambios en las vías de transmisión y en el país de origen de la población con infección por VIH que se diagnostica y acude al sistema sanitario en España, según los informes epidemiológicos, está cambiando en los últimos años. Esta afirmación podría afectar al número, proporción y características de las mujeres que se han infectado y acuden por primera vez a las consultas y a su evolución.

La evolución del tratamiento antirretroviral (TAR) hacia fármacos mejor tolerados y con menos interacciones irá generando progresivamente menos diferencias en el patrón de utilización de TAR y en la durabilidad de la primera pauta de TAR entre hombres y mujeres.

Nuestra hipótesis de trabajo es que existen diferencias epidemiológicas, sociológicas y biológicas entre hombres y mujeres infectados por VIH en la cohorte de adultos seropositivos de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS) entre los años 2004 y 2014 que pueden modificar la elección del tratamiento antirretroviral y la mortalidad asociada a la infección por el VIH.

OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir las características de las mujeres infectadas por el VIH incluidas en CoRIS desde el 2004 hasta el 2014

- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Investigar las diferencias entre hombres y mujeres incluidos en la CoRIS en características epidemiológicas, terapéuticas y de evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS



III. MATERIAL Y MÉTODOS

ASPECTOS GENERALES

- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se analiza la base de datos de la CoRIS, definida como la cohorte de Investigación en SIDA de España; es una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica.

La CoRIS se creó en el año 2004 para el estudio de los pacientes infectados por el VIH que no habían recibido ningún tipo de tratamiento antirretroviral previamente. La cohorte está asociada a un repositorio de muestras biológicas de plasma, células sanguíneas y ADN de los mismos pacientes (Biobanco).⁽⁹³⁾ En 2003 se constituyó un comité científico que elaboró el protocolo de funcionamiento de la cohorte y que fue aprobado por consenso entre los centros participantes. Existe un centro de procesamiento de datos (Centro Nacional de Epidemiología de Madrid) que se encarga de unir y homogeneizar los datos de los diferentes centros participantes. También hay un equipo multicéntrico formado por estadísticos y epidemiólogos para el análisis de los datos recogidos. De forma paralela, trabaja un comité científico que es el encargado de la toma de decisiones de la cohorte y elabora el protocolo de funcionamiento y dirige el proyecto científico.⁽⁹³⁾

Los datos epidemiológicos y las muestras almacenadas en el BioBanco están a disposición de los investigadores. Para ello se ha de presentar un proyecto que tiene que ser sometido a la aprobación por separado de los comités científicos de la cohorte y BioBanco.⁽⁹⁴⁾

Se elaboró un proyecto en el que se describía la justificación, hipótesis y objetivos del presente estudio para solicitar la concesión de los datos de la CoRIS. Dicho documento fue aprobado previamente por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Junto al proyecto se completó otro documento proporcionado por la CoRIS a modo de solicitud.

- LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el presente trabajo son aquellos que han sido valorados en centros públicos vinculados a la CoRIS de todo el país. Se incluyó a todos aquellos pacientes adultos con infección por el VIH confirmada que no habían recibido ningún tipo de tratamiento antirretroviral (pacientes naïve). Éstos son reclutados en las Unidades de Atención al paciente con infección por VIH de diferentes centros públicos. Actualmente participan 28 centros (27 hospitales públicos y una clínica VIH/ETS) de 13 de las 17 Comunidades Autónomas de España. La CoRIS abarca la mayor parte de España que se corresponde con las áreas de mayor prevalencia del VIH/SIDA según el Sistema de Vigilancia.⁽⁹⁴⁾

- PERIODO DEL ESTUDIO

El periodo de solicitud de los datos es de 10 años, correspondientes al periodo que abarca entre el día 1 de enero del 2004 y el 30 de junio del 2014.

- POBLACIÓN INCLUIDA DEL ESTUDIO

Cada centro participante incluye en la cohorte todos los pacientes atendidos por primera vez en el centro, después de la inclusión del centro en el estudio, y que cumplen los siguientes criterios:

- mayor de 13 años
- diagnóstico de VIH confirmado
- naïve al tratamiento antirretroviral

Sólo aquellos pacientes que dan su consentimiento informado por escrito son incluidos en la cohorte. Para todos los pacientes incluidos en la cohorte se solicita actualización de los datos clínicos y de los parámetros biológicos en una periodicidad de 6 ± 2 meses. El seguimiento finaliza cuando se produce el fallecimiento, el cambio de centro de seguimiento a uno no perteneciente a la cohorte, o la no comparecencia del paciente a las visitas programadas, aunque se contempla la reinclusión de los pacientes cuando se reanudan las revisiones.⁽⁹⁴⁾

- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Se definió un conjunto mínimo de datos a través de dos cuestionarios estructurados para obtener la información deseada. Uno de los cuestionarios está enfocado para la información de entrada en la cohorte y el otro para el seguimiento. (Tabla 1).

La obtención de los datos para el BioBanco se realiza durante las visitas planificadas de los pacientes a las consultas de cada centro participante.

Tabla 1. Variables que se recogen al ingreso de los pacientes en la cohorte y en el seguimiento.

VARIABLES	INGRESO	SEGUIMIENTO
<u>SOCIODEMOGRÁFICAS</u>		
Sexo	X	
Fecha de nacimiento	X	
Lugar de origen	X	
Nivel de estudios	X	
<u>EPIDEMIOLÓGICAS</u>		
Mecanismo más probable de infección	X	
Fecha de la primera prueba VIH positiva (autorreferida y documentada)	X	
<u>CLÍNICAS</u>		
Estadio clínico (CDC 1993)	X	X
Enfermedades definitorias de SIDA	X	X
Otras enfermedades de interés	X	X
<u>ANALÍTICAS</u>		
Recuento (número y porcentaje de CD4)	X	X
Carga viral	X	X
Serología de hepatitis B y C y sífilis	X	X
<u>TERAPEUTICAS</u>		
Inicio y pauta de tratamiento antirretroviral	X	X
Modificaciones del tratamiento antirretroviral		X
Vacunación contra hepatitis B	X	X
<u>FIN DE SEGUIMIENTO</u>		
Fecha y motivo		X
Causa de muerte		X

El análisis del estudio se dividió en tres partes:

- DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y TENDENCIAS A LO LARGO DEL PERIODO ESTUDIADO SEGÚN EL SEXO, EN RELACIÓN CON LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS, DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS A LA ENTRADA EN LA COHORTE.
- INFLUENCIA DEL SEXO EN LA SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MUERTE
- EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SEGÚN EL SEXO

A la hora de describir las variables, se realizará del siguiente modo: una primera parte con las variables comunes y las variables propias de cada objetivo.

1. VARIABLES COMUNES

1.1 SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad. Cuantitativa. Categorizada en tres subgrupos de edad: < 20, 20-50 y > 50 años.
- Sexo. Dicotómica categorizada en mujer u hombre.
- Origen geográfico. Dicotómica categorizada en nacionalidad española o no española.
- Nivel educativo. Dicotómica. Categorizada en estudios universitarios frente a estudio inferiores a universitarios.
- Usuario de drogas por vía parenteral (UDI). Dicotómica definida como sí o no.
- Modo de transmisión de la infección del VIH:
 - *Heterosexual
 - *Homosexual
 - *UDI
 - *Transfusiones de derivados de hematíes
 - *Materno infantil
 - *Tatuajes

Para poder comparar entre sí hombres con mujeres se consideraron fundamentalmente dos formas de transmisión del virus: la vía sexual heterosexual y vía

endovenosa a través del uso de drogas por vía parenteral. Para ellos se recodificó las variables de la siguiente manera:

*Heterosexual vs el resto de formas de transmisión. Dicotómica

*ADVP vs el resto de formas de transmisión. Dicotómica.

1.2 ASOCIADAS AL VIH

- Carga viral. Como variable continua y dicotómica. Para algunos análisis categorizada en número mayor de 10^5 copias/mL sí o no.
- Número de CD4. Como variable continua y dicotómica. Para algunos análisis categorizada como un número menor de $200/\text{mm}^3$ sí o no.
- Estadío de SIDA. Se aplica a paciente que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de SIDA cuando el enfermo tiene una infección por el VIH demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Son procesos oportunistas, infectivos o neoplásicos cuya presencia define estadío de SIDA en el paciente VIH. Dicotómica, categorizada como sí o no.

1.3 COINFECCIONES

- Virus de la hepatitis C (VHC). Serología de VHC, dicotómica definida como positivo o negativo

- Virus de la hepatitis B (VHB). Se utilizaron fundamentalmente tres datos serológicos para definir el estado inmunológico del individuo respecto a la infección por este virus.

El antígeno de superficie (agHbs), el anticuerpo de superficie (antiHbs) y el anti core (antiHBc) según su positividad o negatividad en el plasma de los pacientes incluidos.

Los pacientes se pueden clasificar según los datos previamente descritos como: vacunado, infección pasada, infección crónica y sin contacto con el VHB.

Tabla 2. Resumen de las variables comunes.

TIPO	VARIABLE	DEFINICIÓN
<u>SOCIODEMOGRÁFICAS</u>		
Edad	Cuantitativa	< 20 años / 20-50 años / > 50 años
Sexo	Cualitativa	Dicotómica. Hombre vs mujer
Origen	Cualitativa	Dicotómica. Español vs no español
Nivel educativo	Cualitativa	Dicotómica. Universidad vs no universidad
UDI	Cualitativa	Dicotómica. Si vs no
Modo de transmisión	Cualitativa	Formas de transmisión del virus
<u>ASOCIADAS AL VIH</u>		
Carga viral	Continua	Para algún análisis categorizada en $> 10^5$ copias sí vs no
Número de CD4	Continua	Para algún análisis categorizada en < 200 células sí vs no
Estadio de SIDA	Cualitativa	Dicotómica. Si vs no
<u>COINFECCIONES</u>		
VHC	Cualitativa	Dicotómica. Si vs no
Sífilis	Cualitativa	Dicotómica. Si vs no
VHB	Cualitativa	AgHbs + y resto negativo: vacunación AgHbs +: infección activa AntiHBc + y resto negativo: Infección no curada AntiHbs y AntiHBc +: infección pasada y curada

2. VARIABLES ESPECÍFICAS

2.1 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y TENDENCIAS

Para realizar el estudio de esta primera parte del presente trabajo se añadió una variable más:

- Periodo en el que el paciente inicia seguimiento. Categórica dividida en tres periodos:
 - Periodo 1: Enero del 2004 – Diciembre del 2007
 - Periodo 2: Enero del 2008 – Diciembre del 2010
 - Periodo 3: Enero del 2011 – Junio del 2014.

2.2 MORTALIDAD

Para el análisis de esta parte del estudio se introdujeron dos variables más a las comunes:

- Éxitus. Variable dicotómica definida como evento muerte sí o no.
- Fecha de la muerte. Fecha real en la que resultaron los éxitus. En los pacientes que no fallecieron durante el periodo de observación los datos se censuraron en la fecha de fin de la observación (30 de junio del 2014)
- Tiempo hasta éxitus. Diferencia entre la fecha de entrada de la cohorte y la fecha de éxitus de los fallecidos o la fecha de censura de la observación en los vivos.

- Supervivencia. Se definió como tiempo desde la entrada en la cohorte hasta el evento muerte. En los pacientes no fallecidos se censuró el análisis hasta el último día de observación.
- Razón de éxitus. En CoRIS se recogieron las diferentes causas de muerte. A la hora de analizarlas se recodificaron en 8 variables según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10): asociadas al VIH (causas infecciosas como neoplásicas), infección diferente del VIH, enfermedades hepáticas (incluidas las causas virales), neoplasias no asociadas al VIH, enfermedad cardiovascular, consumo de drogas por vía parenteral, otras y desconocidas.

2.3 TRATAMIENTO

Para analizar la exposición al tratamiento antirretroviral en función del sexo, se recogieron las fechas de inicio y de fin de cada tratamiento. Se analizó la primera pauta de TAR considerando la familia principal de las combinaciones, considerando 4 categorías excluyentes:

- Inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r)
- Inhibidor de la retrotranscriptasa inversa (ITINN)
- Inhibidor de la integrasa (INI)
- Otros (incluye otros tipos de pauta de antirretrovirales como biterapias, IPs no potenciados o terapias con tres análogos.

Además, se crearon variables dicotómicas para algunas variables:

- Uso de IP (inhibidor de la proteasa) vs otras pautas (IP vs no IP)
- Uso de NN (no análogo) vs otras pautas. (NN vs no NN)
- Uso de INI (inhibidor de la integrasa) vs otras pautas. (INI vs no INI)

A parte de las variables descritas arriba, también se crearon dos variables más:

- Tiempo a inicio de la primera pauta de TAR. Tiempo transcurrido desde la entrada en la cohorte hasta la fecha de inicio del tratamiento. En los pacientes que se inicia durante el periodo de estudio se censuró hasta la fecha de fin de la observación del estudio.
- Tiempo hasta el fin de la primera pauta de TARV. Tiempo que ha pasado desde el inicio del primer tratamiento hasta su finalización. Se censuró a los pacientes hasta la fecha de finalización del estudio.

Para el estudio las razones del cambio de TAR, la variable se categorizó de la siguiente forma: fallo virológico, efectos secundarios, simplificación del tratamiento, por decisión del médico, por decisión del paciente, embarazo, inclusión en ensayo clínico, otras y desconocido.

- ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO

Se creó una base de datos ad hoc que incluyó todas las variables basales y de seguimiento. Los hospitales participantes envían los datos de los dos cuestionarios previamente descritos. Tras la recepción de los datos al centro coordinador, estos se transfieren a unos ficheros que son comunes a todos los centros. Para conectar la

información de un mismo paciente se utiliza un código unívoco que combina las iniciales del paciente, fecha de nacimiento y sexo. Los ficheros se actualizan cada 6 meses con la información enviada por los hospitales, tanto de pacientes nuevos como de seguimiento.

Para garantizar la validez de la información y la homogeneidad entre los diferentes centros se llevan a cabo controles de calidad. Existe un protocolo escrito con la definición de las variables. Toda la información recogida es sometida a una detección automática de incongruencias, datos fuera de rango y duplicados. El listado resultante es remitido de nuevo al responsable del hospital que envió la información para verificación de los datos en la historia clínica del paciente y su corrección si procede de la base de datos. Tras cada actualización se fusionan los datos de todos los centros en una base de datos única que vuelve a someterse al control de calidad para detectar errores y duplicados entre centros

- ANÁLISIS DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describen mediante frecuencia absoluta y relativa y las variables cuantitativas con la media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se compararon mediante chi cuadrado de Pearson y los test de U-Mann-Whitney y test de Wilcoxon, y las variables cuantitativas por T de student.

Para el análisis de asociación de las diferentes variables predictoras y las variables desenlace a lo largo del tiempo se realizó un análisis de Regresión de Cox univariable y multivariable con aquellas variables basales con valor de $p < 0.1$ y regresión

logística. Se consideró como estadísticamente significativo todo resultado con un valor de $p < 0.01$. Para el análisis, se usó el paquete estadístico The Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y STATA 11 software (Stata Corp LP, College Station, TX, USA)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR OBJETIVOS

- EPIDEMIOLOGÍA Y TENDENCIAS

Se analizó la distribución global de los pacientes de acuerdo a las diferentes variables epidemiológicas y clínicas; posteriormente se compararon todas las variables consideradas según el sexo mediante un análisis univariable usando los test estadísticos anteriormente descritos.

Para valorar si las variables demográficas y clínicas variaron con el tiempo y de forma similar en mujeres y hombres se efectuó un análisis de tendencia de todas las variables ya comentadas mediante el test de Mantel-Haenszel para cada variable, en mujeres y hombres y por separado considerando los tres periodos de tiempo.

- MORTALIDAD

Para estudiar si el hecho de ser mujer tenía influencia sobre el tiempo a éxitus, se analizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y se comparó mediante Log-rank test. Se observó un efecto diferencial de la variable sexo en los tres periodos de entrada en la cohorte. Por ello, los análisis no ajustado y ajustado mediante regresión de Cox se realizaron por los periodos definidos respectivamente. Se realizó un modelo predictivo

de mortalidad para conocer que variables influían significativamente en el resultado tiempo a muerte. Además, se compararon las causas de muerte según la variable sexo mediante un análisis univariante. Al no encontrar prácticamente diferencias no se realizaron análisis ajustados por otras variables.

- TRATAMIENTO

En la primera parte se estudió el efecto que tenía el sexo sobre el tiempo hasta el inicio del primer régimen de TAR. Para ello, se utilizaron las curvas de Kaplan- Meier y un modelo de regresión de Cox. Las tasas de inicio de TAR en hombres y mujeres se compararon entre sí mediante la herramienta Chi Cuadrado. Posteriormente se realizó un análisis ajustado por las variables independientes estadísticamente significativas.

En la segunda parte se compararon los diferentes patrones de TAR utilizados en hombres y mujeres, mediante un análisis uni- y multivariantes de regresión logística. También se estudiaron las tendencias evolutivas en los diferentes periodos de tiempo con la herramienta Mantel – Haenszel en mujeres y hombres.

Finalmente, se completó el estudio con el análisis del tiempo al cambio. Se comparó el tiempo al cambio según el sexo mediante curvas de Kaplan Meier, el test estadístico de Log Rank y el análisis multivariable mediante el análisis de regresión de Cox.

En los análisis sobre tiempo a inicio y tiempo al cambio de TAR se evaluó la interacción entre el sexo y el periodo de entrada en la cohorte.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de la cohorte fue aprobado por el comité ético de cada hospital participante. En el momento del reclutamiento del paciente se solicita su consentimiento informado por escrito y se archiva en su historia clínica. Toda la información que se envía desde los hospitales es anónima, sin que sea posible identificar el paciente, excepto en su hospital de referencia.

RESULTADOS



IV. RESULTADOS

Los resultados del presente trabajo los vamos a describir según los tres apartados en los que se han descrito el punto anterior, material y métodos.

RESULTADOS GENERALES

- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

En el presente estudio se incluyeron un total de 10.469 pacientes naïve infectados por el VIH. Las características basales principales de la población incluida fueron 1.742 (16,6%) mujeres con una edad media fue de $43,9 \pm 10$ años y 8.727 hombres (83,4%) con una edad media de $42,23 \pm 10$ años. Con respecto a los métodos de transmisión del virus la forma predominante fue la sexual en un 57,7% en HSH y en un 29,4% la HTX seguida de los UDI (9,5%) (Tabla 3).

El 67,7% de las personas incluidas eran españolas, seguidas de las subsaharianas y las sudamericanas.

Si nos fijamos en el nivel de estudios el 23,8% poseía un nivel elevado (estudios universitarios y de postgrado) y el 22,7% habían cursado estudios de bachillerato, mientras que un 4,1% no poseía ningún tipo de título educativo.

En el momento de inclusión en la cohorte el 15,3% estaba en fase de SIDA según la categoría CDC; el 33,1% presentaba una cifra de CD4 de menos de 200 células/mm³ y el 45% menor de 350 células/mm³. La media de CD4 global fue de $422,3 \pm 320,7$ con una

mediana en 384. El 22,4% tenía una carga viral mayor de 5 logaritmos, con una media de 5,37 log copias/mL \pm 6,09 log y una mediana de 43.203 copias/mL.

Además, un 12% estaba coinfectado por el virus de la hepatitis C y un 4,9% por el virus de la hepatitis B. El 17% presentaba infección por la sífilis.

Tabla 3. Características basales de los pacientes en su inclusión en CoRIS

CARACTERÍSTICAS GENERALES BASALES DE LA COHORTE ANALIZADA (n = 10.469)	
Edad media (años) \pm DE	42,4 \pm 10
Edad media a la entrada en la cohorte (años) \pm DE	36,5 \pm 10
Sexo (mujeres)	1.742 (16,6%)
Nacionalidad	
Española	7.083 (67,7%)
África	1.272 (12,2%)
América	1.287 (12,3%)
Europa del Este	345 (3,3%)
Europa occidental	211 (2%)
Otros	271 (2,3%)
Transmisión	
UDI	999 (9,5%)
HSH	6.042 (57,7%)
Heterosexual	3.078 (29,4%)
Otros	350 (3,3%)
Nivel de estudio	
Sin estudios	431 (4,1%)
Primaria	1.061 (10,1%)
Secundaria	1.980 (22,7%)
Bachillerato	2.376 (22,7%)
Universitario	2.490 (23,8%)
Número de CD4	
< 350 células/mL	4.336 (41,4%)
< 200 células/mL	2.346 (22,4%)
Carga viral media \pm DE	5,37 log \pm 6,09 log
> 5 log copias/mL	3.202 (30,6%)
Infección por VHC	1.020 (12%)
Infección por VHB	365 (4,9%)
Infección por Lúes	1.780 (17%)

- CARACTERÍSTICAS POR OBJETIVOS

1. EPIDEMIOLOGÍA Y TENDENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA EN FUNCIÓN DEL SEXO

No se observaron diferencias significativas en la edad de entrada en la cohorte entre hombres y mujeres ni en el análisis global, ni en el análisis estratificado por periodos. En las mujeres predominó de forma significativa, el modo de transmisión heterosexual y también la transmisión por adicción a drogas por vía parenteral. En cambio, en los hombres la forma de transmisión predominante fue la sexual, y dentro de ésta los HSH. En las mujeres se observó una mayor proporción de extranjeras estadísticamente significativo con respecto a los hombres. Sin embargo, los varones presentaron un mayor porcentaje de personas con estudios universitarios con respecto a las mujeres. Los resultados fueron consistentes en los tres periodos. (Tabla 4)

En relación con la situación de la infección por el VIH en el momento de entrada en la cohorte, globalmente se encontró un mayor número de casos de SIDA en las mujeres, que en el análisis por periodos sólo es significativo en los dos últimos. Los resultados fueron similares al comparar el porcentaje de personas que se diagnostican con una cifra de $CD4 < 200$ células/mm³; no se encontraron diferencias en el primer periodo pero sí en el segundo y tercero. Observamos el mismo comportamiento si el punto de corte de CD4 lo situamos en 350 células/mm³. La media de linfocitos T CD4 que presentaron las mujeres fue de $373,87 \pm 287,99$ células/mm³ con una mediana de 321,5 (203-583) y la de los hombres fue $431,93 \pm 325,90$ células/mm³ con el valor 396 como el más repetido. Las mujeres presentaron cargas virales más bajas de forma global,

pero esto sólo fue significativo en el primer periodo. (Tabla 4). La media de carga viral fue de 5,37 log copias/mL \pm 6,19 log en las mujeres y 5,38 log \pm 6,06 log en los varones.

En los hombres se observó una mayor tasa de infección por sífilis que en las mujeres (22,7% vs 5,7%) con una $p < 0.001$. Las mujeres presentaron una mayor prevalencia en la infección por el VHC (17,7% vs 10,9%), $p < 0.001$ en todos los periodos de tiempo analizados. No hubo diferencias en cuanto a la infección activa por VHB (AgHBS+). Sin embargo, en el primer y segundo periodo encontramos un menor número de mujeres con anticuerpos AbantiHbc + (33,5% vs 52,1%, $p < 0.001$), y en el primer periodo de la cohorte los hombres presentaron una mayor tasa de anticuerpos protectores frente al VHB AbantiHbs + (43,8% vs 29,6%, $p < 0.001$).

Tabla 4. Análisis de tendencia de las variables basales

	Mujeres – n= 1.742 (16,6%)	Hombres – n= 8.727 (83,4%)	P
Modo de transmisión HTX / ADVP	84,2% / 11,5%	18,5% / 9,1%	0,001 / 0,002
Periodo 1	82,8% / 14,8%	23,5% / 16,8%	0,001 / 0,197
Periodo 2	85,7% / 9,2%	18,0% / 7,4%	0,001 / 0,151
Periodo 3	84,5% / 8,8%	14,5% / 4,1%	0,001 / 0,001
Edad de entrada a la cohorte \pm DE	37 \pm 10	36 \pm 10	0,36
Periodo 1	35,6 \pm 9,6	37,35 \pm 10,0	0,04
Periodo 2	36,6 \pm 10,2	36,22 \pm 10,1	0,05
Periodo 3	38,9 \pm 11,1	35,5 \pm 10,2	0,95
Origen / Españoles (%)	55,7%	70%	0,001
Periodo 1	61,2%	71,8%	0,001
Periodo 2	50,5%	68,2%	0,001
Periodo 3	52,9%	70,2%	0,001
Estudios universitarios	8,3%	26,9%	0,001

Periodo 1	6,0%	19,7%	0,001
Periodo 2	10,1%	19,0%	0,001
Periodo 3	10,0%	31,2%	0,001
Fase de SIDA (%)	18,9%	14,6%	0,001 *
Periodo 1	20,9%	22,4%	0,190
Periodo 2	19,4%	13,7%	0,001
Periodo 3	14,8%	8,5%	0,001
HIV-ARN>10⁵ copias/mL	29,2%	33,8%	0,001 **
Periodo 1	30,0%	36,7%	0,001
Periodo 2	26,6%	31,3%	0,174
Periodo 3	31,5%	33,7%	0,207
CD4<200 células/mcL	30,1%	21,3%	0,001*
Periodo 1	29,6%	27,7%	0,161
Periodo 2	31,3%	19,7%	0,001
Periodo 3	29,3%	17,1%	0,001
HBsAg (+)	3,8%	5,1%	0,49
Periodo 1	3,0%	4,9%	0,350
Periodo 2	1,8%	3,9%	0,270
Periodo 3	3,1%	3,5%	0,431
AntiHbc (+)	33,5%	52,1%	0,001**
Periodo 1	29,6%	43,8%	0,001
Periodo 2	27,6%	33,8%	0,014
Periodo 3	25,9%	27,2%	0,351
AntiHbs (+)	42%	56,9%	0,001
Periodo 1	44%	57,1%	0,001
Periodo 2	40,5%	57%	0,001
Periodo 3	40,9%	56,6%	0,001
HCV (+)	17,7%	10,9%	0,001
Periodo 1	16,7%	14,1%	0,001
Periodo 2	8,0%	6,3%	0,001
Periodo 3	9,9%	4,1%	0,001
RPR (+)	5,7%	22,7%	0,001

Periodo 1	5,4%	20,5%	0,001
Periodo 2	5,8%	25,9%	0,001
Periodo 3	7,4%	28,6%	0,001

* P es diferente en los periodos 2 y 3.

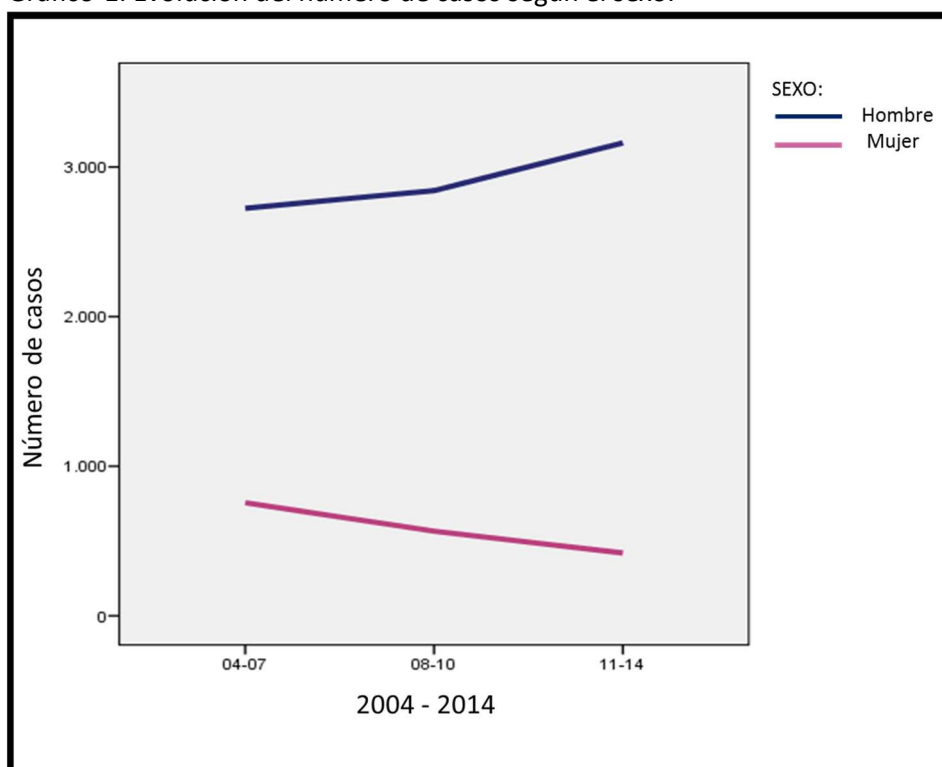
** p es diferentes en el periodo 1

1.2 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN FUNCIÓN DEL SEXO, DE 2004 A 2014

En este segundo apartado se va a describir la evolución de las diferentes variables a lo largo de los tres periodos de tiempo definidos en cada uno de los sexos.

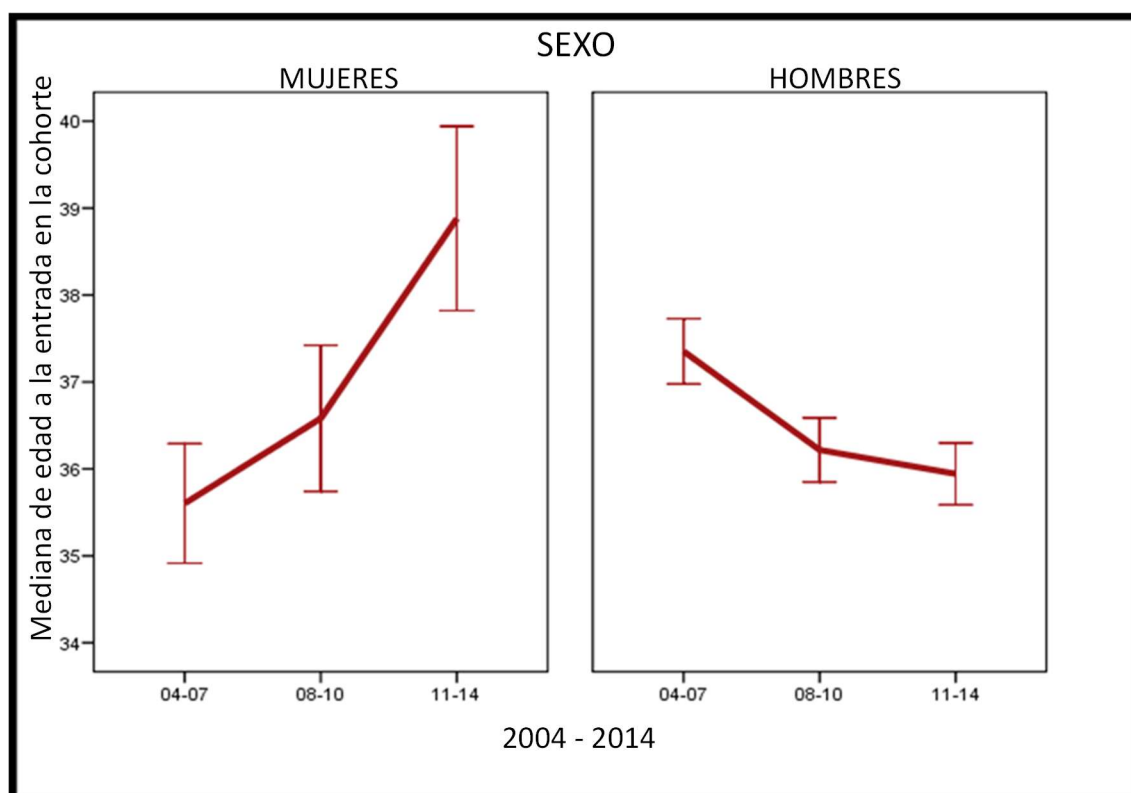
De los 10.469 pacientes, 1.742 (16,6%) fueron mujeres y presentaron una reducción progresiva del 21,7% en el primer periodo al 11,7% en el tercer periodo ($p < 0,001$). Por su parte, los hombres 8.727 (83,4%) aumentaron del 78,3% al 88,3% entre el principio y el final del periodo de observación, $p < 0,001$. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Evolución del número de casos según el sexo.



La mediana de edad a la entrada en la cohorte de las mujeres se fue incrementando de forma significativa en los tres periodos. En los varones la mediana de edad se mantuvo estable en los tres periodos de tiempo analizados. Al utilizar estratos de edad en el análisis, se observó una mayor proporción de mujeres con una edad mayor de 50 años al diagnóstico ($8,6 \rightarrow 15,2\%$), $p < 0,001$. Mientras que en los hombres no se modificó este porcentaje ($9,9\% \rightarrow 8,9\%$), $p = 0,14$. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Evolución de la edad media en los tres periodos en hombres y mujeres



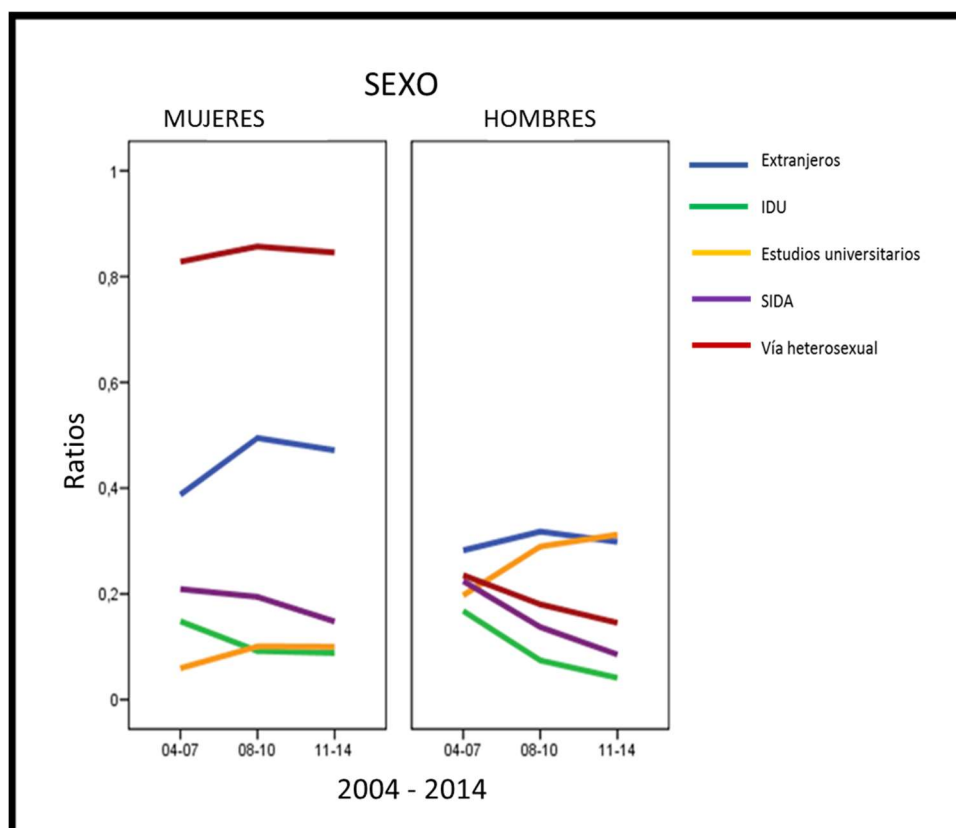
Las mujeres mostraron una reducción de la tasa de UDI ($14,8\% \rightarrow 8,8\%$) al igual que los hombres ($9,1\% \rightarrow 4,1\%$) estadísticamente significativa. En cambio, la vía de transmisión heterosexual se mantuvo estable en mujeres ($82,8\% \rightarrow 84,2\%$, $p = 0,33$) y se redujo en hombres ($22,4 \rightarrow 8,5\%$, $p < 0,001$).

El 20,9% de las mujeres que fueron incluidas presentaban en el momento de entrada en la cohorte un evento clínico definitorio de SIDA. Este porcentaje se redujo al 14,8% en el último periodo de tiempo de estudio ($p < 0,001$). El 29% presentaban enfermedad avanzada (definida como un número de CD4 < de 200 células/mL) y este porcentaje se mantuvo estable ($29,6\% \rightarrow 29,3\%$, $p = 0,819$). El 50,7% tenían una cifra de CD4 < 350 células/mL, que definimos como enfermedad tardía, que lejos de disminuir aumenta ligeramente ($50,7\% \rightarrow 56,5\%$, $p = 0,06$). En los hombres, el descenso es todavía más pronunciado en cuanto al estadio de SIDA ($22,4\% \rightarrow 8,5\%$, $p < 0,001$). Se observó una reducción de las tasas de enfermedad avanzada, y se redujo el porcentaje de varones con linfocitos T CD4 < 200 células/mL ($27,7\% \rightarrow 17,1\%$, $p < 0,001$) en el momento de la inclusión. Los varones experimentaron un descenso de la tasa de diagnósticos tardíos ($52\% \rightarrow 37,2\%$) estadísticamente significativo.

En lo que respecta a la carga viral, las mujeres tenían tasas de carga viral elevadas ($> 10^5$ log copias/mL) que se mantuvieron estables en el tiempo ($30\% \rightarrow 31,5\%$, $p = 0,996$). Sin embargo, en los hombres, se observó un descenso de los nuevos diagnósticos con una carga viral del VIH $> 10^5$ copias/mL ($36,7\% \rightarrow 33,7\%$, $p < 0,001$).

El número de mujeres extranjeras que fueron incluidas en la cohorte fue aumentando en los tres periodos definidos ($38,8\% \rightarrow 47,1\%$ con una $p < 0,001$), mientras que se mantuvo estable en varones ($28,2\% \rightarrow 29,8\%$, $p = 0,220$). El número de mujeres que poseían un título universitario no se modificó en los tres periodos de estudio y en cambio aumentó en varones ($10\% \rightarrow 31,2\%$, $p < 0,001$). Gráfico 3.

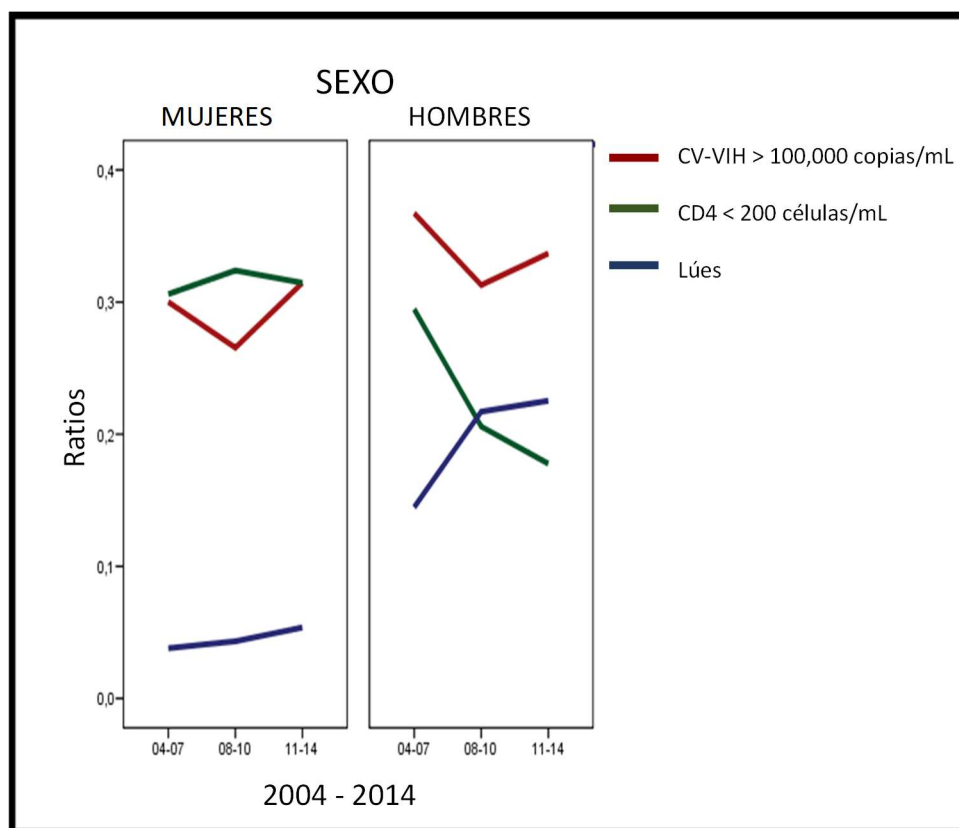
Gráfico 3. Evolución de las variables básicas en el momento de admisión en la cohorte, según el sexo.



En cuanto a las infecciones concomitantes en el momento de la evaluación para la entrada en la cohorte, en los varones aumentaron las tasas de coinfección por sífilis entre 2004 y 2014 (16,8% \rightarrow 26,5%, $p < 0,001$), mientras que en la mujer se mantuvo estable (5% \rightarrow 7,4%, $p = 0,159$).

Cabe señalar que se analizó, dados los resultados de infección por lúes en los hombres, la tasa de esta infección en el colectivo de HSH. En este grupo se dio el 86,7% del total de infecciones por lúes y el 13,3% en hombres heterosexuales ($p < 0,001$).

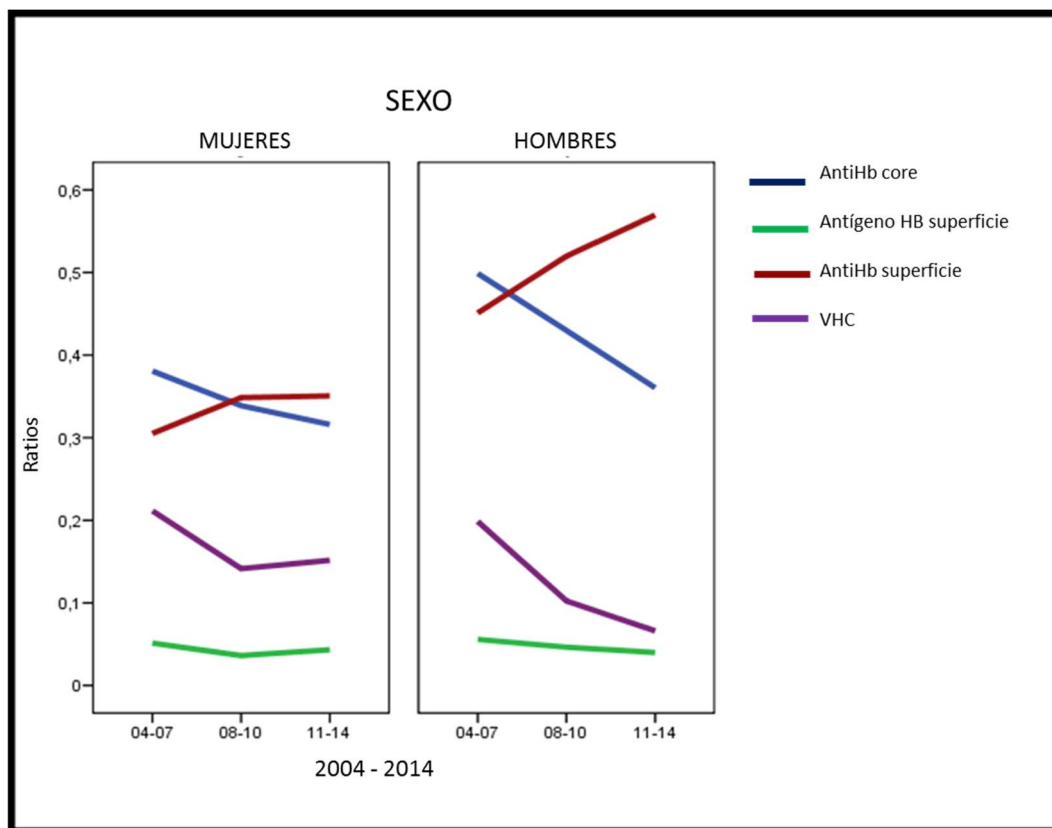
Gráfico 4. Evolución de las variables basales en el momento de admisión en la cohorte, según el sexo.



Las mujeres presentaron una reducción de la coinfección por VHC (23% → 13,2% $p < 0,001$), sin modificarse la tasa de mujeres con marcadores positivos de coinfección por VHB: AntiHBc (29,6% → 25,9%), $p = 0,419$; el antes (30,4% → 35,4%), $p = 0,148$ y el AgHbs (4,5% → 3,8%), $p = 0,437$.

Los hombres mostraron una tendencia similar a las mujeres en cuanto a la reducción del número de nuevos diagnósticos de coinfección por VHC (19,44% → 5,4%), $p < 0,001$ y a las tasas de pacientes con coinfección activa del VHB. Pero disminuyó el marcador que nos muestra infección por VHB, el antiHBc (43,8% → 27,2%), $p < 0,001$ y aumentó el marcador que traduce infección pasada no activa o inmunización, AntiHbS (46% → 55,8%), $p < 0,001$. Ver gráfico 5.

Gráfico 5. Evolución de los marcadores de coinfección por VHC y VHB en el momento de admisión en la cohorte, según el sexo.



2. INFLUENCIA DEL SEXO EN LA SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MUERTE

En el periodo de estudio se produjeron 371 muertes lo que supone un porcentaje global de 3,5%, de las cuales 71 (4,1%) se produjeron en mujeres y 300 (3,4%) en hombres. En el análisis de Kaplan-Meier global, el porcentaje de pacientes que permanecían vivos a los 10 años tras su entrada en la cohorte fueron 95,9 % de mujeres y 96,6 % de hombres, $p=0,83$.

Para valorar si existía alguna influencia del sexo en la supervivencia se estudió la interacción entre el periodo y el sexo y esta fue significativa; por ello, se decidió estudiar el posible efecto del sexo sobre la variable muerte de forma separada en los tres periodos de estudio. (Gráficos 6-8)

Gráfico 6. Supervivencia según el sexo. Periodo 1.

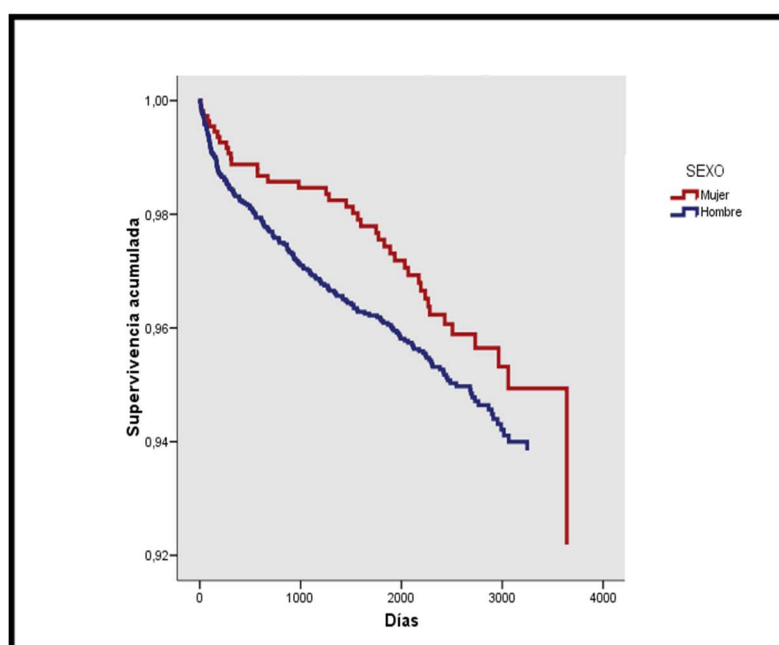


Gráfico 7. Supervivencia según el sexo. Periodo 2.

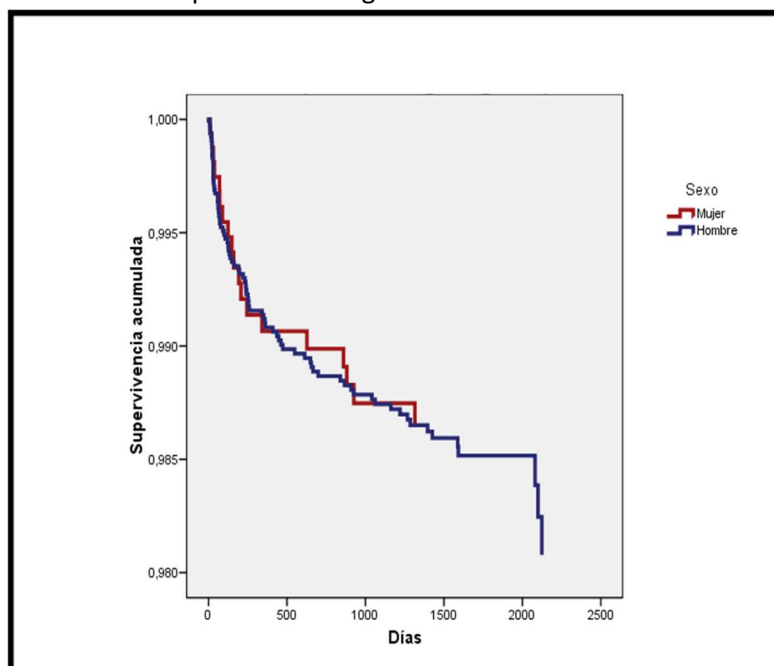
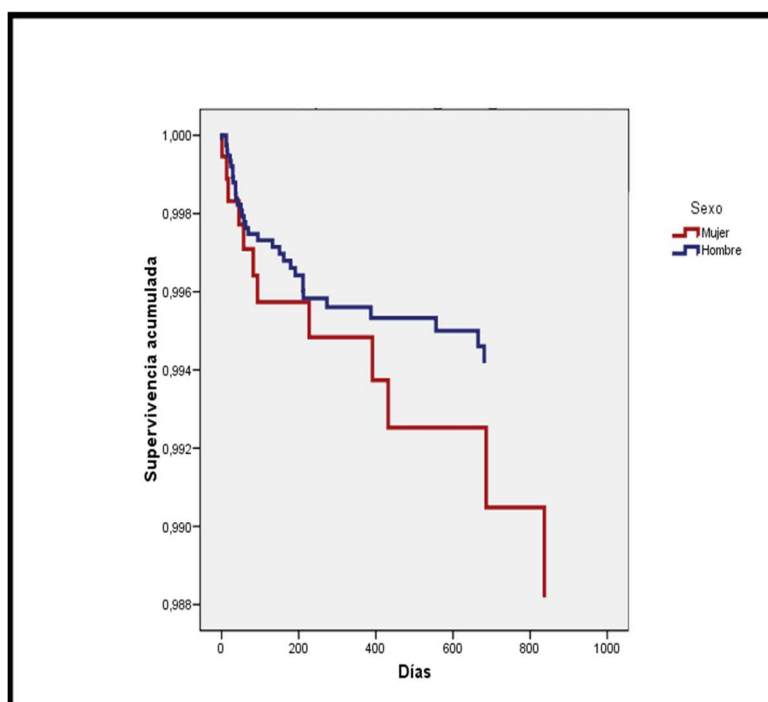


Gráfico 8. Supervivencia según el sexo. Periodo 3



En un modelo no ajustado el sexo tiene un efecto diferente en los tres periodos; se observó que el sexo femenino ejercía un efecto protector en el periodo 1 (5,3%

vs 6,8%), neutro en el periodo 2 (3,4% vs 2,9%) y cambió hacia un efecto deletéreo en el periodo 3 (2,9% vs 1%). Pero, tras ajustar por los posibles factores de confusión el sexo no parecía influir en el tiempo a muerte en sí. Inicialmente se construyó un modelo predictivo que mostró que fueron la edad de entrada en la cohorte, el nivel educativo, tener estadio de SIDA, el número de CD4 y la coinfección con el VHC los factores que se asociaron con una menor supervivencia. (Tabla 5)

Tabla 5. Modelo estimativo del efecto del sexo en el tiempo estimado a muerte (modelo regresión de Cox)

TIEMPO ESTIMADO A MUERTE (MODELO REGRESIÓN COX)			
	MUERTE N (%) TOTAL MUJERES (M) / HOMBRES (H)	HRNA (CI 95%); p	HRA (CI 95%); P
Periodo 1 N: 3.480 M: 756 / H: 2.274	225 (6,5%) 40 (5,3%) / 185 (6,9%)	0,76 (0,93, 1,85); 0,11	0,75 (0,89, 2,00); 0,11
Periodo 2 N: 3.408 M: 566 / H: 2.842	102 (13%) 19 (3,3%) / 83 (2,4%)	1,14 (0,53, 1,45); 0,62	1,03 (0,53, 1,77); 0,92
Periodo 3 N: 3.581 M: 420 / H: 3.161	44 (1,2%) 12 (2,8%) / 31 (1%)	0.36 (0,19, 0,74); 0,03	0.78 (0,36, 1.73); 0,55
Modelo final ajustado por edad, nivel educativo, estado de SIDA, CD4 basales y coinfección por el VHC. HRNA: Hazard Ratio no ajustada. HRA: Hazard Ratio Ajustada.			

2.1 CAUSAS DE MUERTE SEGÚN EL SEXO

La causa más frecuente de muerte es la asociada a la propia infección por el VIH que representa el 41,5%. En las mujeres supuso el 33,8% y en los hombres el 43,3%. Comparados ambos grupos entre sí no se observaron diferencias ($p=0,14$). Tampoco se observaron diferencias a lo largo de todo el tiempo de estudio y la tendencia se mantuvo estable durante los tres periodos de tiempo (Tabla 6).

Tabla 6. Mortalidad según el sexo por el VIH.

FALLECIMIENTO POR VIH	MUJERES	HOMBRES	P
PERIODO 1	9 (22,5%)	62 (33,5%)	0,119
PERIODO 2	10 (52,6%)	46 (55,4%)	0,512
PERIODO 3	5 (41,7%)	22 (68,8%)	0,98

La segunda causa de muerte fueron las neoplasias no asociadas al VIH (14%), 14,1% en mujeres y 14% en hombres, $p=0,25$ (Gráficos 9-11). Tampoco se encontraron diferencias en las causas de muerte entre hombre y mujeres en ninguna de las categorías ni periodos del estudio.

Gráfico 9. Mortalidad en el periodo 1 según el sexo.

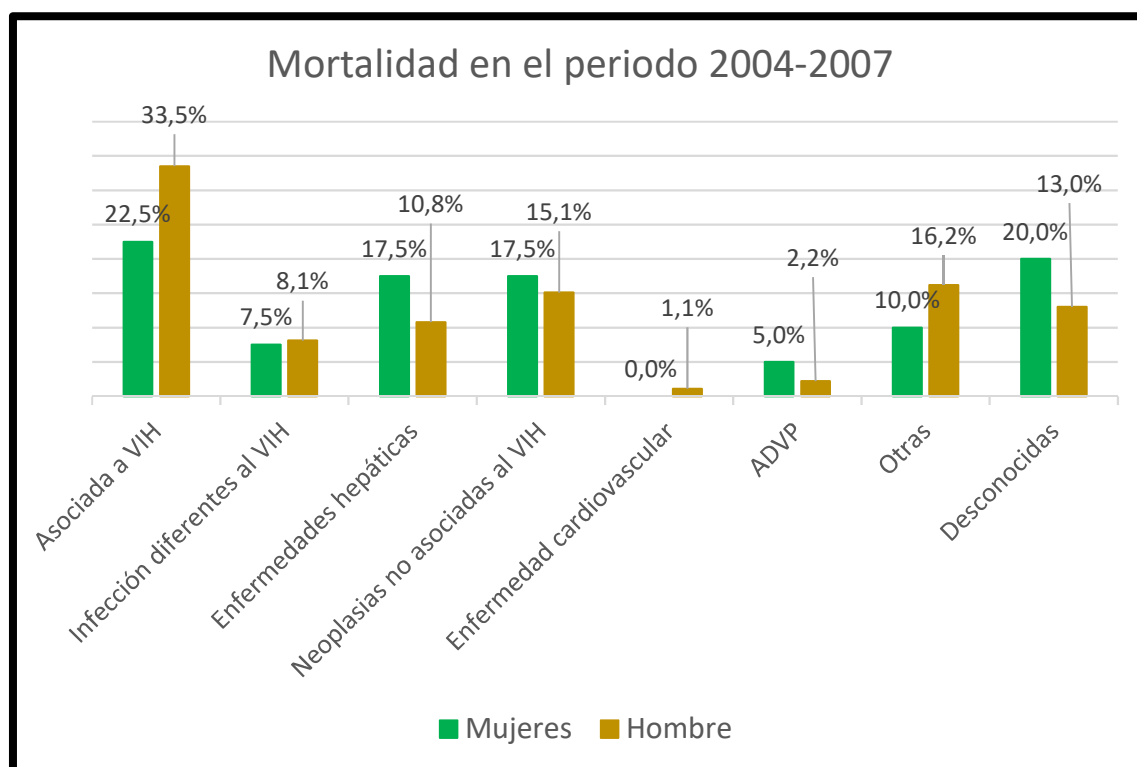


Gráfico 10. Mortalidad en el periodo 2 según el sexo.

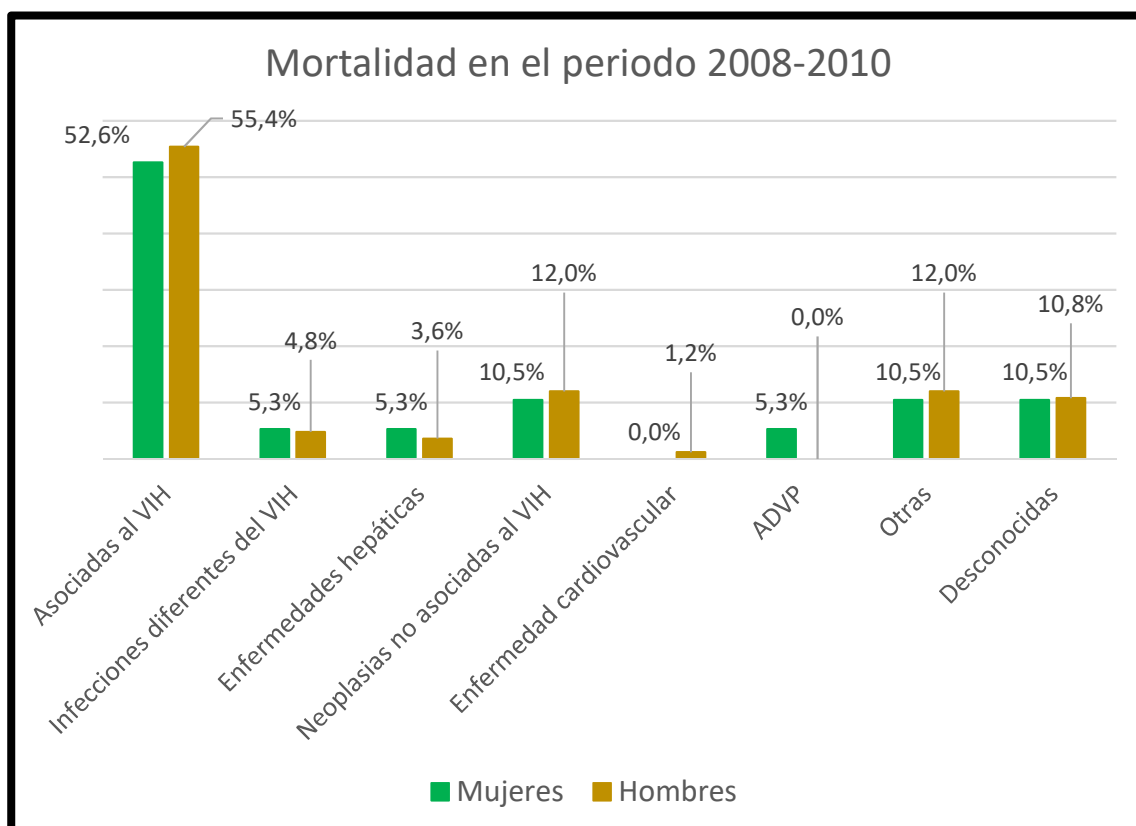
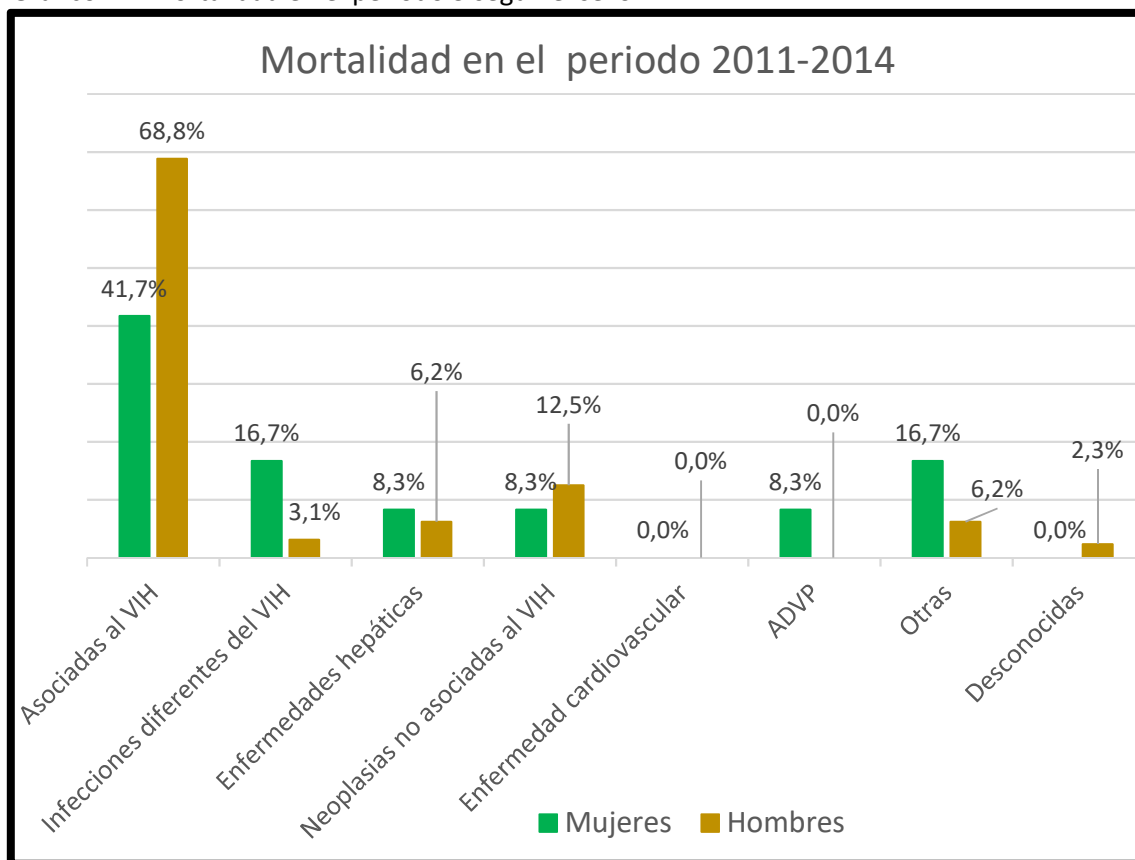


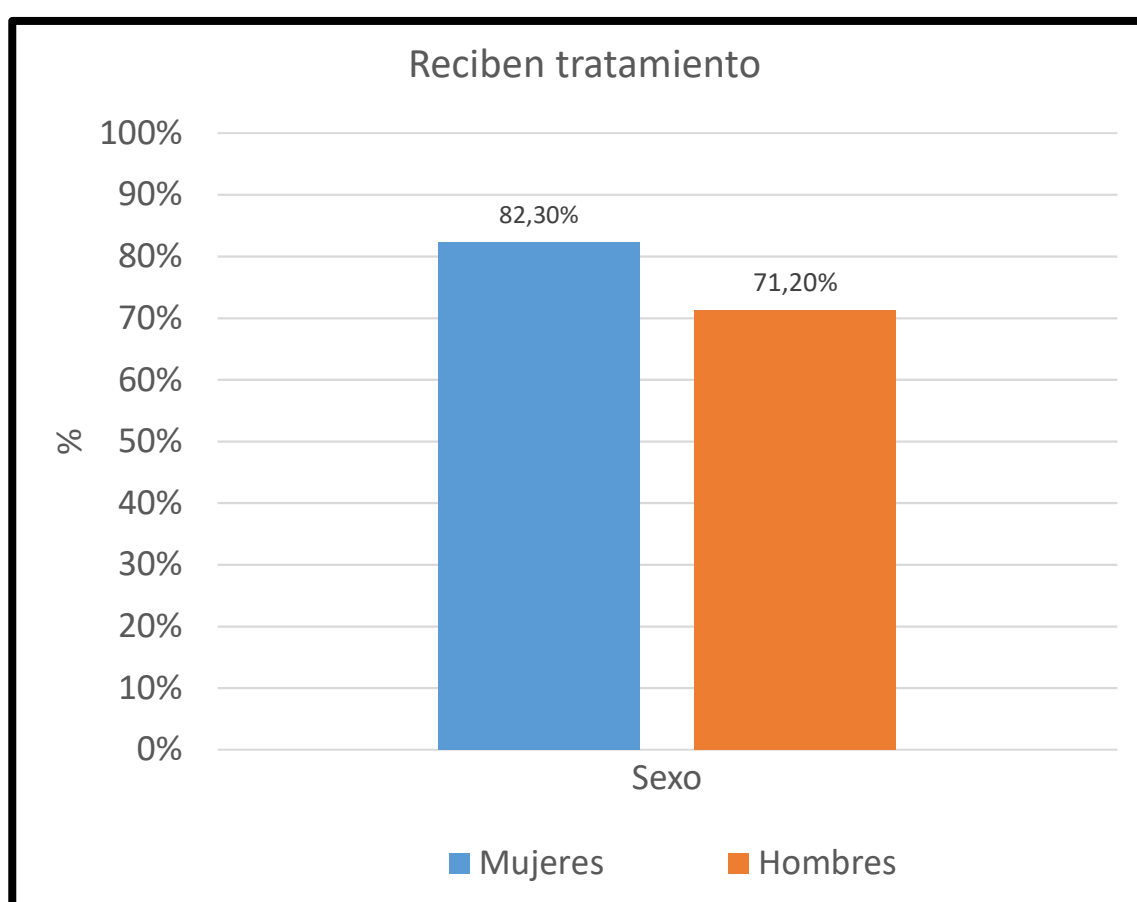
Gráfico 11. Mortalidad en el periodo 3 según el sexo.



3. INFLUENCIA DEL SEXO EN LA ELECCIÓN DEL TAR

Un total de 7.675 (73,3%) pacientes habían iniciado algún TAR, siendo mayor la proporción de mujeres que inician en el periodo de observación 1.433 (82,3%) que la de los hombres 6.242 (71,2%); ORA 1,4 IC95% (1,2-1,7) $p < 0,001$, ajustado por edad, vía de transmisión, origen, nivel de estudios, carga viral y número de CD4 basales (Tabla 7).

Tabla. 7. Pacientes que reciben tratamiento antirretroviral según el sexo.



En la misma línea, el tiempo a inicio del primer régimen de TAR, desde la entrada en la cohorte fue más corto en mujeres que en hombres. Las primeras tardaban una mediana de 62 días IC95% (47-77) en iniciar el tratamiento comparado con 197 días

IC95% (177-219) $p < 0,01$ de los hombres. En un modelo de regresión de COX estas diferencias sólo se objetivaron en los periodos 2 (2008-2010) y 3 (2011-2014) y no en el periodo 1 (2004-2008) (Gráficos 12-14).

Tabla 8. Modelo estimativo del efecto del sexo en el tiempo estimado a inicio del TAR

TIEMPO A INICIO DEL TARV. MODELO DE REGRESIÓN DE COX.			
PERIODO DE TIEMPO	HAZARD RATIO	IC (95%)	P
1	1,007	0,904 – 1,121	0,90
2	1,165	1,026 – 1,22	0,01
3	1,223	1,053 – 1,420	0,01

Gráfico 12. Tiempo hasta inicio del TAR. Periodo 1.

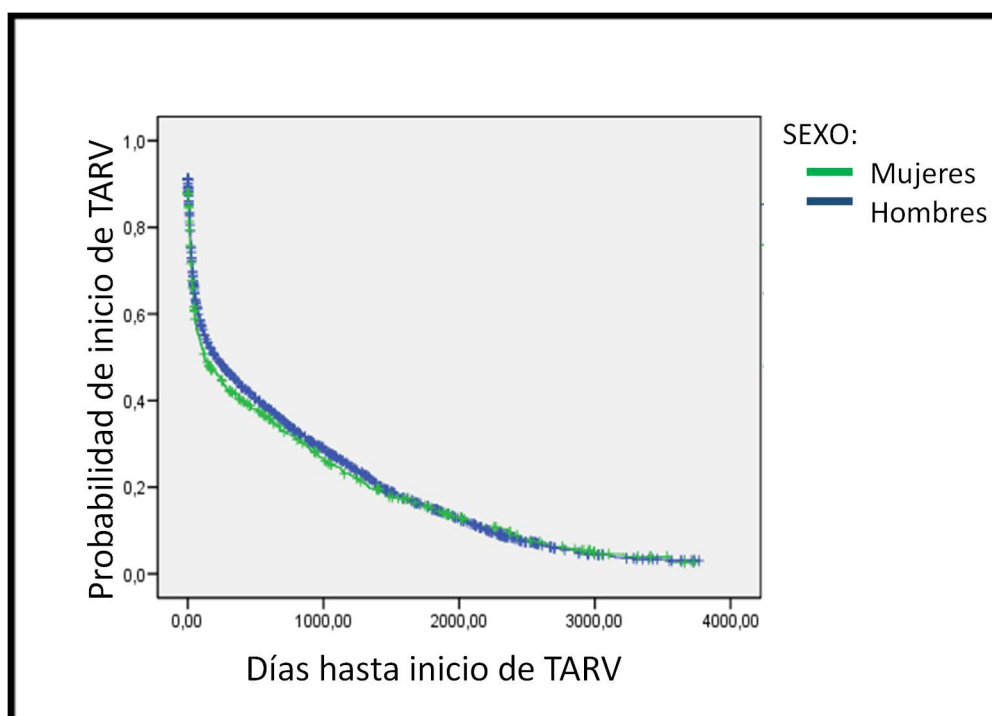


Gráfico 13. Tiempo hasta inicio del TAR. Periodo 2.

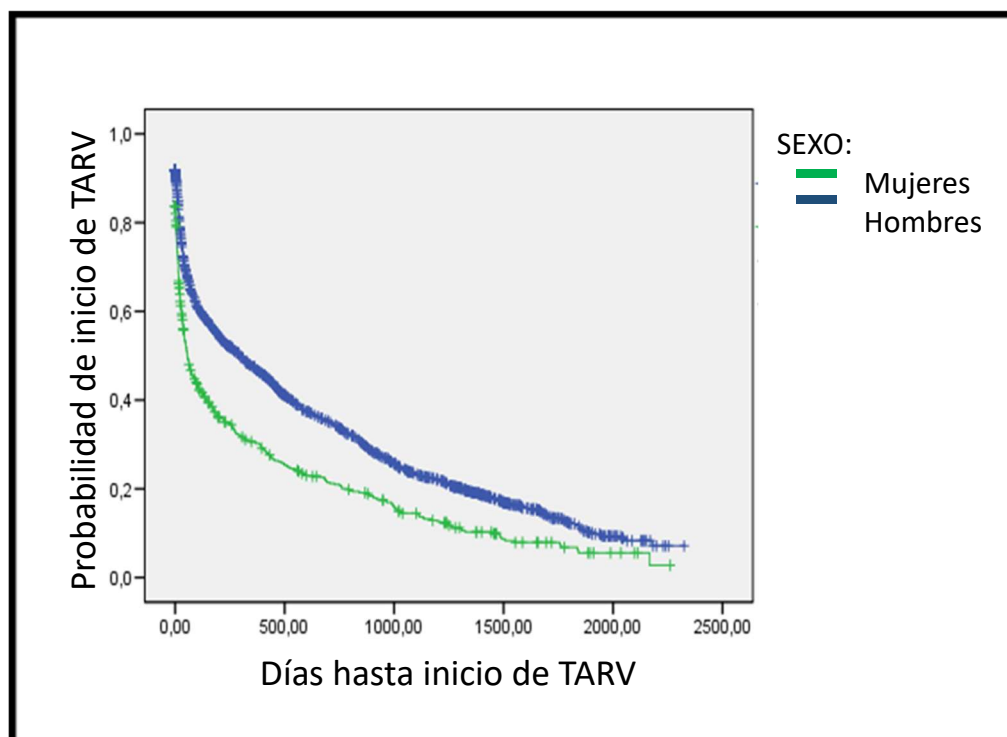
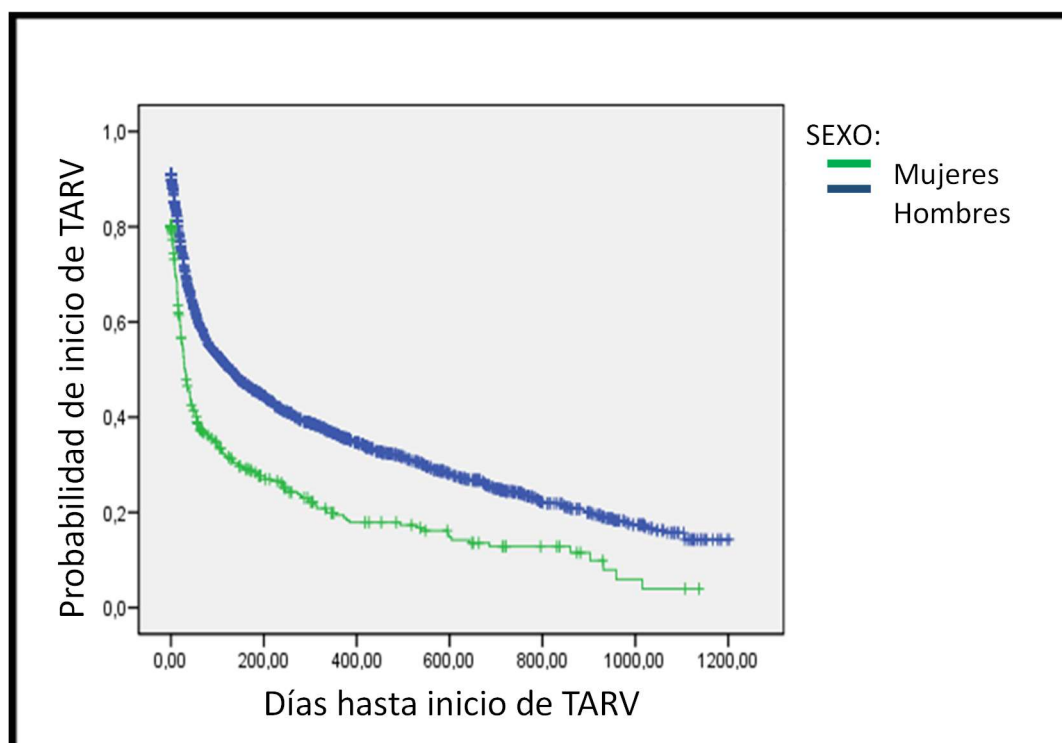


Gráfico 14. Tiempo hasta inicio del TAR. Periodo 3.



3.1 TERAPIA DE INICIO UTILIZADA SEGÚN EL SEXO

Con respecto al tipo de fármacos utilizados de acuerdo con el sexo también se observaron diferencias: las mujeres utilizaron más TAR con IP que los varones 45% vs 30% ORA 1,33 (IC95% 1,13-1,56; $p<0,001$) y la terapia con IP se mantiene estable en los 3 periodos (43%, 46%, 47% $p=0,152$) mientras que en varones se reduce (35%, 28%, 27% $p<0,001$). Las mujeres iniciaron menos regímenes con ITINN que los varones 44% vs. 57% AOR 0,7 (IC95% 0,67-0,88; $p<0,001$). En mujeres se redujo el uso de ITINN a largo de los tres periodos 1-3 (47%, 43%, 38%; $p=0,005$) sin modificarse en varones (56%, 59%, 57%; $p=0,188$) (Gráfico 15).

No hubo diferencias en la utilización de INI entre mujeres y hombres (4,1% vs. 5%; $p=0,17$) y La evolución en la utilización de INI se incrementó a lo largo de los tres periodos, tanto en mujeres (1%, 5%, 10% $p<0,001$) como en hombres (1%, 6%, 9% $p<0,001$) (Gráfico 16).

Gráfico 15. Diferentes pautas de TAR utilizados en las mujeres.

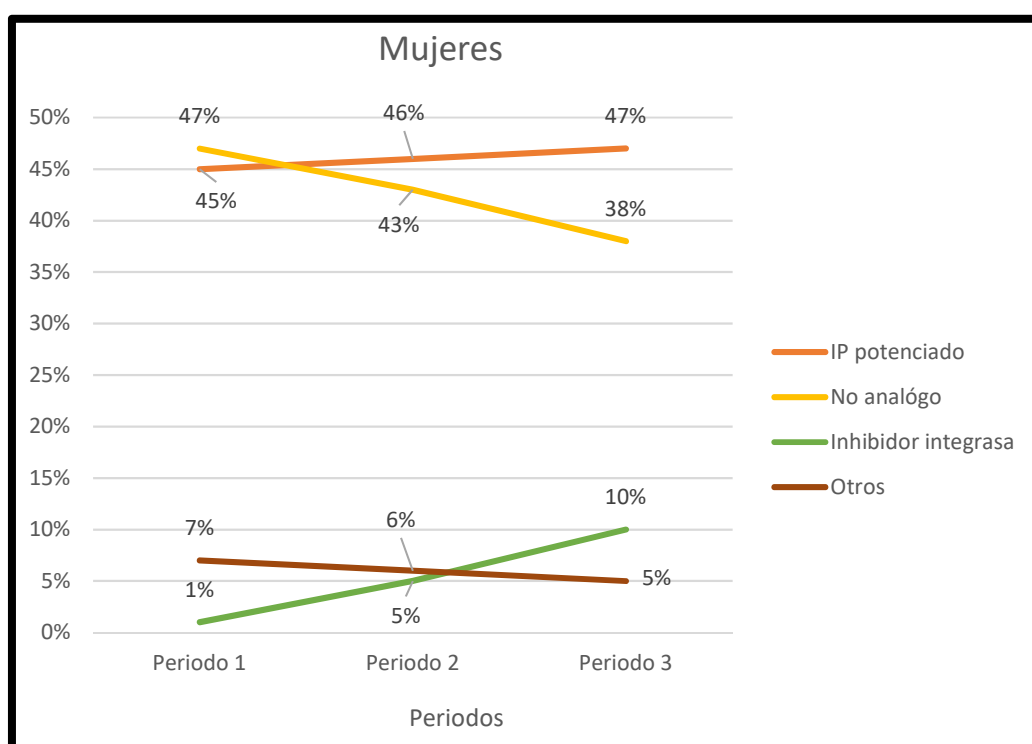
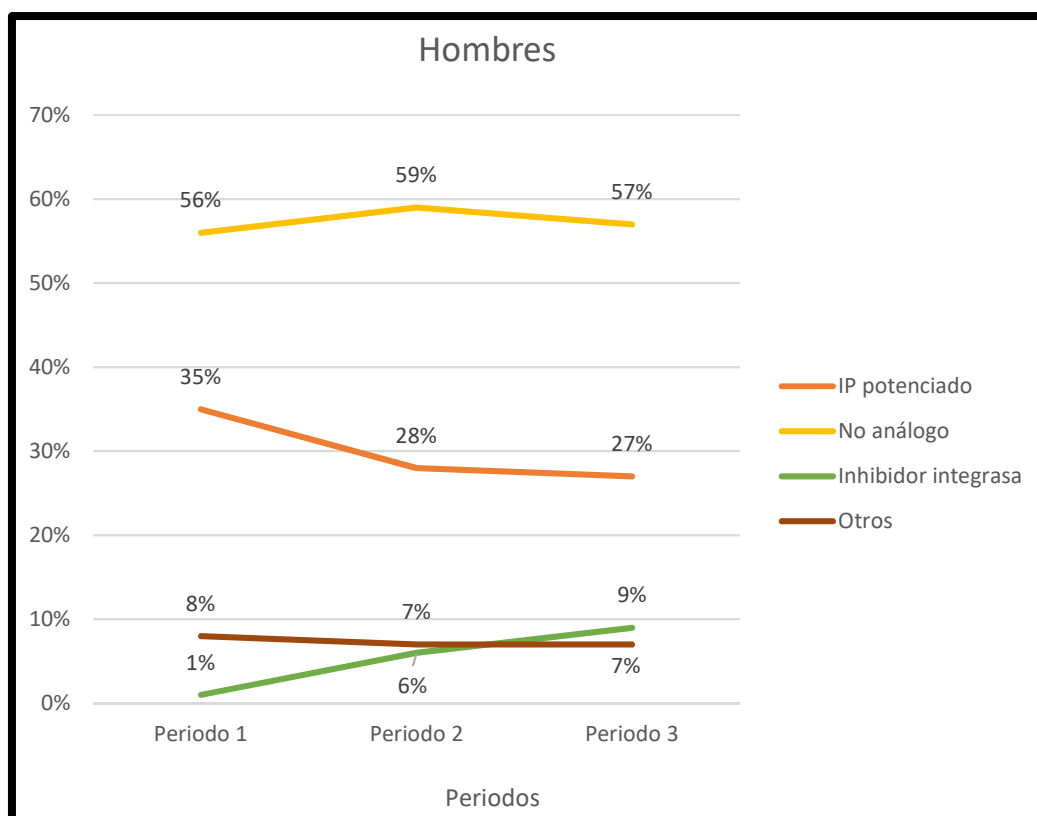


Gráfico 16. Diferentes pautas de TAR utilizados en los hombres.



3.2 TIEMPO HASTA EL PRIMER CAMBIO DE TRATAMIENTO

Del total de pacientes que iniciaron el TAR, 4.656 pacientes modificaron el primer TARV, de los cuales 968 (20,8%) fueron mujeres y 3.688 (79,1%) hombres. El tiempo al cambio del primer régimen ARTV fue más corto en las mujeres que en los hombres (27 vs 34 meses) (Tabla 9). Al existir una interacción entre el sexo y el periodo de entrada en la cohorte se realizó el análisis de cada periodo. En un modelo de regresión de Cox las mujeres presentaron un mayor riesgo de cambio de tratamiento en el primer periodo AHR 1,23 IC 95% (1,11 – 1,37) y en el segundo periodo AHR 1,33 IC 95% (1,17 – 1,51).

Tabla 9. Tiempo al cambio del primer régimen de TAR desde la entrada en la cohorte

TIEMPO AL CAMBIO DEL TARV. MODELO DE REGRESIÓN DE COX.			
PERIODO DE TIEMPO	HAZARD RATIO	IC (95%)	P
1	1,23	1,11 – 1,37	0,001
2	1,33	1,17 – 1,51	0,001
3	1,08	0,89 – 1,32	0,447

Grafico 17. Tiempo al cambio de TARV en el periodo 1.

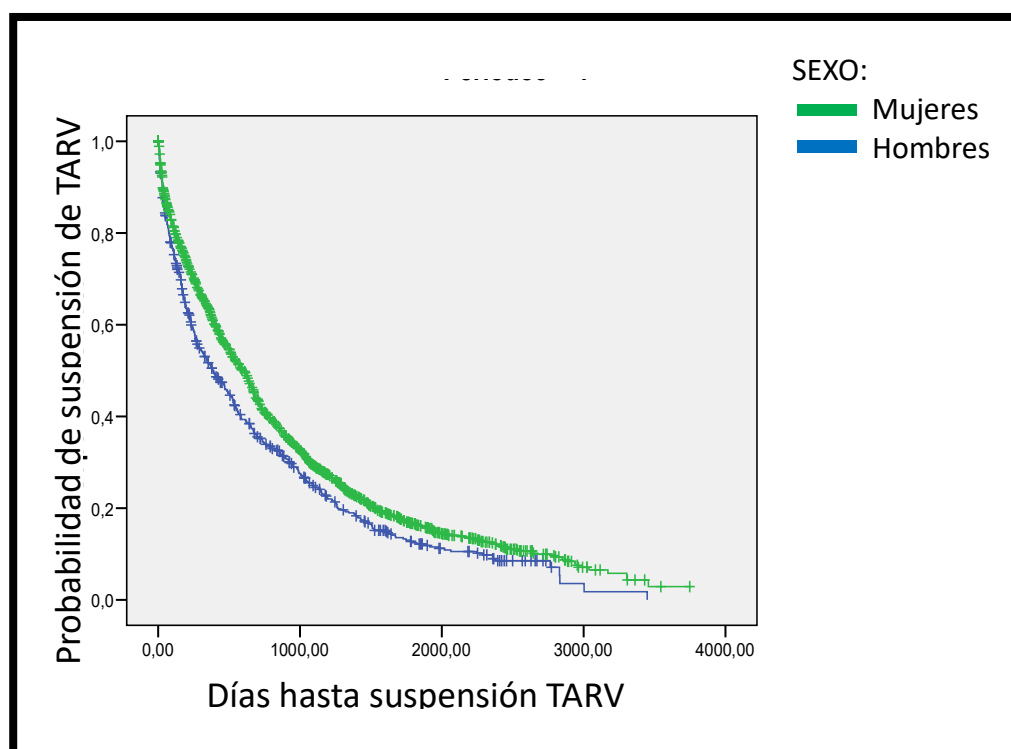


Grafico 18. Tiempo al cambio de TARV en el periodo 2.

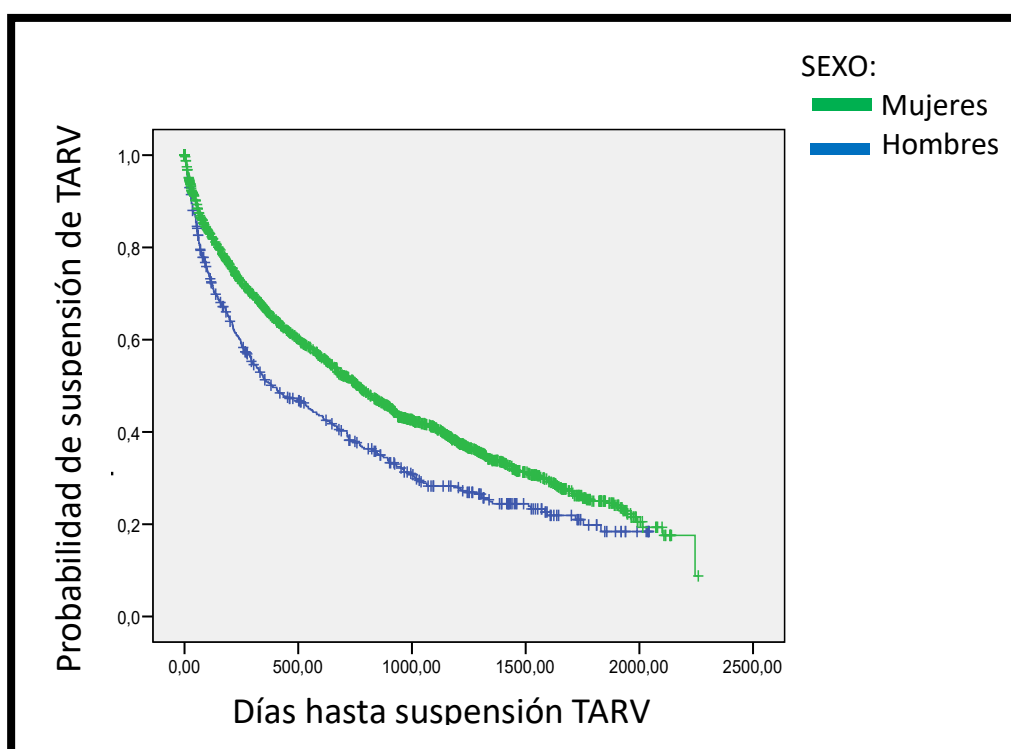
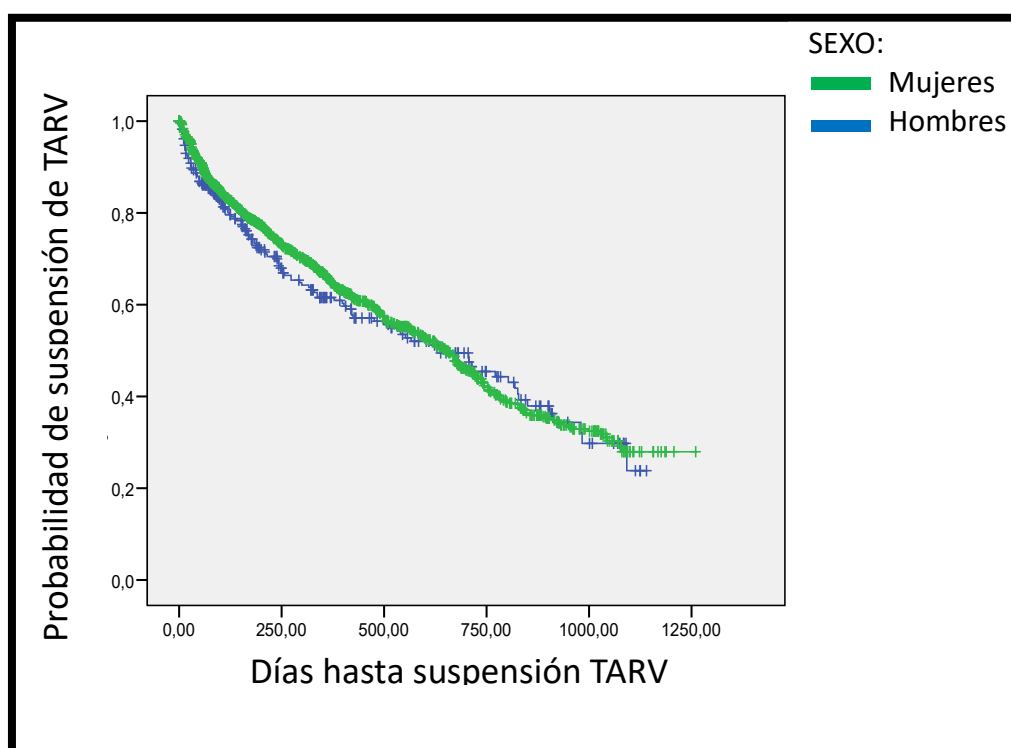


Grafico 19. Tiempo al cambio de TARV en el periodo 3.



Las razones más frecuentes de cambio de tratamiento fueron la simplificación del tratamiento, los efectos adversos de los fármacos y por decisión del médico (28,9%, 24% y 11,3% respectivamente). Las causas que se encontraron en mayor proporción en mujeres que en hombres fueron la decisión del paciente, el embarazo y otras causas, mientras que no hubo diferencias en cuanto al fallo virológico o los efectos secundarios. En los hombres hubo una mayor proporción de casos de simplificación y desconocidas.

Tabla 10. Causas del cambio de régimen antirretroviral

RAZONES DEL CAMBIO	MUJERES	HOMBRES	p
Fallo virológico	63 (6,5%)	269 (7,3%)	0,220
Efectos secundarios	205 (21,2%)	914 (24,8%)	0,010
Simplificación	235 (24,3%)	1112 (30,2%)	0,001
Decisión del paciente	94 (9,7%)	261 (7,1%)	0,004
Decisión del médico	111 (11,5%)	416 (11,3)	0,454
Embarazo	73 (7,5%)	0	0,000
Tratamiento estudio	17 (1,8%)	77 (2,1%)	0,306
Otras causas	109 (11,3%)	304 (8,2%)	0,002
Desconocido	55 (5,7%)	265 (7,2%)	0,055

DISCUSIÓN



V. DISCUSIÓN

Este trabajo pone de manifiesto las características diferenciales que existen entre hombres y mujeres diagnosticados de infección por VIH y que acuden por primera vez a recibir atención médica en alguno de los centros sanitarios de nuestro país, que participan en la cohorte CoRIS. Lo primero que destacamos es el menor número de mujeres incluidas en la cohorte a lo largo del periodo de estudio al compararlo con los hombres. Esto es así en otras regiones del mundo como Europa occidental, Estados Unidos y Canadá, pero existen zonas geográficas como África, Asia y Europa del Este en el que la prevalencia de la infección por VIH en mujeres no para de ascender (ONUSIDA).⁽¹³⁾ Otro aspecto a resaltar, son las características epidemiológicas que marcan notables diferencias entre ambos sexos; además, la evolución de las mismas sugiere una tendencia hacia una mayor vulnerabilidad en la mujer, especialmente a la hora de contraer la infección, en el riesgo de desarrollar complicaciones derivadas por el VIH y en su supervivencia. Por último, a la hora de elegir un tratamiento antirretroviral, también se han observado diferencias asociadas al sexo por aspectos biológicos y únicos que se dan en la mujer y por el diferente perfil de efectos secundarios que se pueden desarrollar entre hombres y mujeres.

DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DE TENDENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO

El primer hallazgo que observamos al analizar la cohorte española de pacientes naïve infectados por el VIH es que las características basales de las mujeres eran diferentes a la de los hombres, lo que nos indica que son epidemias diferentes. Las únicas variables en las que presentaron unos datos similares fueron la edad de entrada en la cohorte y la infección activa por el VHB.

Si consideramos las tendencias evolutivas, a pesar de la similitud en la mediana de edad en el momento de la entrada en la cohorte global, tanto si analizamos por estratos como por tendencia, las mujeres entraron en la cohorte con una mediana de edad mayor, y la proporción de mujeres mayores de 50 años fue aumentando en cada periodo, mientras que los hombres se fueron diagnosticando cada vez más jóvenes. En general, la edad media de la población VIH está aumentado probablemente debido a la mayor esperanza de vida, en el caso de nuestra cohorte, es la edad en el momento de iniciar seguimiento lo que se considera, y al igual que en otros trabajos, hay un número considerable de pacientes que se diagnostica pasados los 50 años⁽⁹⁵⁾. Los datos en Europa son muy parecidos a los obtenidos en nuestra cohorte, de tal manera que los nuevos diagnósticos de las pacientes mujeres mayores de 50 años representaban el 5,6% (806) en el año 2004 y un 9.4% (1.606) en el año 2011⁽²³⁾. En el trabajo de Feullet et al⁽⁹⁶⁾ la edad media de los sujetos fue muy similar en ambos sexos; en cambio existen otros trabajos realizados en Canadá⁽⁹⁷⁾, Italia⁽⁹⁸⁾ y Suiza⁽⁹⁹⁾ en los que la edad media fue ligeramente superior en los hombres que en las mujeres.

Uno de los aspectos diferenciales entre los dos sexos fue que las mujeres que entraban en la cohorte tenían un mayor porcentaje de UDI que los hombres, y de forma

paralela una mayor prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C. Hay cohortes como la francesa⁽⁹⁶⁾ y la canadiense⁽⁹⁷⁾ en el que las mujeres tienen una mayor tasa de consumo de drogas por vía intravenosa. Sin embargo, en otros grupos de estudio como la cohorte SCOLTA⁽⁹⁸⁾ y la ucraniana⁽¹⁰⁰⁾ son los varones lo que presentaron una mayor proporción de UDI. En el informe europeo sobre drogas del 2016 en general, las mujeres tienen una menor tasa (20% frente al 80% de los varones) de consumo de heroína, que es la principal droga intravenosa que se usa actualmente en Europa. Probablemente en cada región existan diversos factores que resulten en un porcentaje más o menos elevados de consumo de drogas en un sexo u otro⁽¹⁰¹⁾.

Un factor muy diferente entre hombres y mujeres en nuestra cohorte es que estas presentaron un menor nivel educativo, que mejora a lo largo del periodo de estudio, y una mayor proporción de extranjeras, que aumentan con el paso del tiempo. Estos datos se repiten de forma similar en otras cohortes como la Suiza⁽⁹⁹⁾ y en los datos epidemiológicos que se comunican a nivel europeo, fundamentalmente en países del centro y este de Europa y Rusia⁽²⁶⁾. Ambas características condicionan una mayor vulnerabilidad en las mujeres diagnosticadas en la CoRIS frente a los hombres. En el trabajo de Monge et al⁽¹⁰²⁾ se compararon varios aspectos sobre la infección por VIH en dos grupos diferentes de inmigrantes (subsaharianos y latinoamericanos que vivían en España) frente a españoles. En ambos grupos se observó un mayor retraso diagnóstico, la infección comenzaba a edades más tempranas y aunque no se observaron desigualdades en el inicio del tratamiento, el grupo de personas subsaharianas mostraron una peor respuesta virológica e inmunológica. También se detectó un mayor riesgo de SIDA, aunque este hecho no se tradujo en una mayor mortalidad. Cabe resaltar, respecto al sexo, que en el grupo de África subsahariana había un 50% de

mujeres, mientras que en el otro grupo de inmigrantes el porcentaje de mujeres era del 19,9% y del 16,6% en el grupo de españoles⁽¹⁰²⁾.

A lo largo del periodo de estudio se observó tanto en hombres como en mujeres un descenso significativo de la coinfección por VHC, hallazgo que va de la mano del descenso de usuarios de drogas por vía parenteral como forma de adquisición de la infección por el VIH. Las razones de estos cambios en la epidemiología se deben al descenso en el consumo, fundamentalmente de heroína intravenosa, que fue muy popular durante los años ochenta y que dio paso en la década de los noventa y años posteriores al uso de otro tipo de drogas que se consumían preferentemente por vía oral o inhalada⁽¹⁰³⁾.

Las recientes epidemias de infecciones agudas por el VHC en el colectivo HSH no han llegado a suponer un aumento de la prevalencia de hepatitis C en varones con respecto a las mujeres, hasta el momento actual⁽¹⁰⁴⁾.

Con respecto a los parámetros biológicos propios de la infección por el VIH, las mujeres presentaron unas peores condiciones inmunológicas (una tasa de CD4<200 células/mL mayor que en los hombres) por un mayor número de diagnósticos tardíos. Y mientras que estos últimos mejoraban su estado inmunológico y reducían la carga viral al diagnóstico a medida que pasaban los años, este cambio en la mejoría de los parámetros biológicos del VIH no se mostró en las mujeres en el estudio de tendencias. En nuestra cohorte las mujeres adquirieron la infección por ser UDI en una mayor proporción que los hombres y observamos una mayor prevalencia de infección por el VHC. Ambos datos podrían explicar parcialmente la peor situación inmunológica que presentaban las mujeres⁽¹⁰⁵⁾. En el anterior análisis realizado en esta cohorte, se

encontró que entre 1996 y 2003 las mujeres se diagnosticaron con una mediana de CD4 mejor que en los hombres, y de forma concordante con nuestros resultados actuales no hubo diferencias entre los años 2004 y 2008⁽¹⁰⁶⁾ y ha sido posteriormente cuando se han empezado a observar las diferencias.

A pesar de la reducción de la tasa de pacientes con diagnóstico de SIDA en ambos sexos, en varones se produjo un descenso drástico de la proporción de pacientes con $CD4 < 200$ células/mL, mientras que en el grupo de mujeres esta tasa se mantuvo estable. Este diagnóstico más tardío comparado con el estudio previo se podría explicar en parte, por la mayor vulnerabilidad de las mujeres que son incluidas en la cohorte en años más recientes con dos indicadores muy claros, el menor nivel cultural y el mayor número de inmigrantes. Los datos epidemiológicos a nivel nacional de los últimos años corroboran estos resultados y en mujeres siempre se objetiva una mayor proporción de diagnósticos tardíos⁽⁵¹⁾.

Otros factores que podrían influir son el percibir un menor riesgo para adquirir la infección por VIH; una gran proporción de mujeres son infectadas por sus parejas estables y quizá el diagnóstico más frecuente en mujeres más mayores, en las que se han demostrado peores cifras de $CD4$ ⁽¹⁰⁷⁾. En el estudio realizado por Carnicer-Pont et al⁽¹⁰⁸⁾ parecía que los factores que se asociaron con mayor fuerza el retraso diagnóstico fueron ser varón heterosexual, las personas usuarias de drogas por vía parenteral y los pacientes de mayor edad. El sexo femenino y la inmigración también se asociaron con el retraso diagnóstico. El grupo de menor retraso fue el de los varones homosexuales⁽¹⁰⁸⁾.

En cambio, si nos fijamos en los niveles a la entrada en la cohorte de la carga viral de las mujeres, esta fue inferior a la de los varones. Además, no se detectaron cambios en el análisis de las tendencias a lo largo del periodo de estudio. Los datos encontrados son concordantes con los existentes en la literatura^{(109),(110)}. Las diferencias en la carga viral entre hombres y mujeres son conocidas desde hace años. Existen dos metaanálisis en el que los autores concluyeron que las mujeres presentaban concentraciones de carga viral del VIH un hasta un 41% inferiores a los hombres⁽⁶⁴⁾. Un estudio posterior que evaluó la seroconversión en pacientes UDI demostró que los niveles de carga viral del VIH son inferiores en las mujeres que en los varones, que posteriormente tendían a elevar la carga viral más rápido en las mujeres para terminar con niveles similares de carga viral⁽¹¹¹⁾. Estos hallazgos no parecen tener repercusión clínica sobre la progresión a SIDA ni sobre la mortalidad⁽⁶⁵⁾.

En las mujeres el diagnóstico de coinfección por sífilis es mucho menor en el momento del diagnóstico y permanece estable durante los años de observación. En cambio, se observó un aumento muy importante de la infección por sífilis en hombres, sobre todo en HSH a lo largo de los años. Según nuestros datos, de la tasa total de infección por lúes, el 86,7% se dio en HSH frente al 13,3% en varones no HSH. Esto se ha observado a nivel epidemiológico⁽¹¹²⁾ y es concordante con el aumento de la incidencia de sífilis y otras ITS en hombres jóvenes HSH, sobre todo en los países desarrollados⁽⁵⁰⁾.

Con respecto a la coinfección por el VHB es un hallazgo frecuente en la práctica clínica asociado al VIH. Un porcentaje considerable de los pacientes portadores del VIH presentan marcadores serológicos de infección pasada, curada o no, mientras que la infección activa por el VHB no supera el 5% en ninguno de los dos sexos. Si comparamos

con otras cohortes encontramos que la prevalencia de infección crónica por el VHB varía en función del colectivo de riesgo y del área geográfica⁽¹¹³⁾. Nuestra cohorte se parece a lo encontrado en los países de Europea Occidental y en Estados Unidos donde más de la mitad de los varones homosexuales infectados por el VIH tienen una serología compatible con infección pasada por el VHB y entre el 5 y el 10% presentaban hepatitis crónica con HBsAg positivo⁽¹¹⁴⁾. Según nuestros resultados los hombres presentaron una tasa mayor de infección por el VHB, pero las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el primer periodo.

El hecho de que los hombres presentaran un mayor nivel educativo y un menor número de inmigrantes que las mujeres, podría haber facilitado que accedieran al sistema sanitario, el diagnóstico precoz de ambas infecciones y a la vacunación frente al VHB, que está en el calendario vacunal español desde principios de los años 90.

INFLUENCIA DEL SEXO EN LA SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MUERTE

En el presente trabajo se ha observado que el sexo tiene un efecto diferente respecto a la mortalidad en los tres periodos de tiempo observados, siendo protectora en el primer periodo, neutra en el segundo y perjudicial en el tercero, aunque las diferencias son solo significativas en el análisis crudo en el tercer periodo de observación de la cohorte. Este cambio en el comportamiento de la variable sexo en relación con la supervivencia, probablemente tiene que ver con la evolución de las mujeres que se han incluido recientemente en la cohorte, hacía una mayor vulnerabilidad. En esta línea el modelo predictivo identifica otras variables diferentes al sexo con un mayor riesgo de mortalidad: edad de entrada en la cohorte, el nivel educativo, estadio de SIDA, número de CD4 y coinfección por el VHC, todas ellas más frecuentes en mujeres y algunas con tendencia a aumentar en los tres periodos de estudio. Finalmente, en el modelo estimativo el sexo en sí mismo, no influyó en la variable supervivencia.

Al inicio de la epidemia por el VIH algunos estudios observaron una mayor progresión de la enfermedad a fase de SIDA en las mujeres, pero posteriormente este hecho se atribuyó a un menor acceso al tratamiento antirretroviral y a una elevada prevalencia de patología ginecológica, incluyendo neoplasias, debido a condiciones que ocurrían con mayor énfasis en la mujer, como la discriminación, la violencia en diferencias facetas y el estigma social⁽⁶²⁾. Las diferencias entre hombres y mujeres con respecto a la supervivencia no parecen estar influenciadas únicamente por el sexo sino que, el hecho que impacta directamente en esta discrepancia es el menor acceso de las mujeres al tratamiento antirretroviral⁽¹¹⁵⁾.

En el estudio de López et al⁽¹¹⁶⁾ que describe en una cohorte de 1.070 pacientes las diferentes causas de muerte se observó que la mayoría de las muertes se produjeron

en varones, pero sin observarse diferencias en las causas de muerte respecto al sexo durante el periodo de estudio. En la cohorte suiza⁽¹¹⁷⁾ entre los años 2005 y 2009 se produjeron un total de 459 (5,1%) fallecimientos que correspondían a 340 hombres y 119 mujeres sin diferencias estadísticamente significativas. Los autores destacan que a pesar de que no existen grandes diferencias asociadas al sexo, existen algunas excepciones: las mujeres fallecían con una edad menor comparadas con los hombres, la edad del primer test positivo en las mujeres también fue menor y en el grupo de las mujeres había un mayor número de extranjeras (África y Asia). Los datos extraídos de la cohorte suiza son concordantes con nuestros resultados en lo que respecta a que no hay diferencias respecto a la mortalidad asociadas al sexo, pero sí que hay diferentes factores que se dan con una mayor frecuencia en la mujer que las hace más vulnerables.

Al analizar las razones de fallecimiento en la cohorte, éstas son muy similares entre hombres y mujeres, y eso concuerda con lo observado en otras cohortes como la suiza⁽¹¹⁷⁾. En nuestro trabajo, tanto las diferentes causas de muerte como su evolución son muy similares entre hombres y mujeres y no se modifican a lo largo del periodo de estudio. Recientemente se ha publicado un trabajo que comparaba las causas de muerte entre una población VIH con otra que no lo es. Se incluyeron 13.729 personas infectadas y se compararon con 510.313 que no eran portadoras del virus. De la población infectada se incluyeron 2.712 mujeres (19,75%) y al compararlas con los hombres no se encontraron diferencias ni en las tasas de mortalidad ni en las causas del fallecimiento; los ratios de mortalidad por 1000 habitantes fueron superponibles entre ambos sexos⁽¹¹⁸⁾. En cambio en un estudio del grupo de la D:A:D sobre causas de muerte en la población VIH, los varones tuvieron un riesgo 1,32 veces superior a las mujeres de morir,

pero únicamente dentro del subgrupo “otras causas” del total de causas de muerte que se analizaron en el estudio⁽¹¹⁹⁾.

La infección del VIH es la principal causante de fallecimiento en nuestra cohorte, seguida por las neoplasias no asociadas al VIH, sin diferencias debido al sexo. En el trabajo de Weber et al se describió una tendencia hacia el cambio en las razones de muerte de los pacientes infectados por el VIH. El fallecimiento provocado directamente por la infección del VIH está disminuyendo de forma importante debido al acceso de los pacientes al tratamiento antirretroviral, mejoría en las herramientas diagnósticas y su aplicación y a un mayor envejecimiento de la población general. La distribución de las causas de muerte está cambiando a favor de las neoplasias no asociadas al VIH, enfermedades hepáticas, infecciones no relacionadas con el VIH y enfermedad cardiovascular⁽¹²⁰⁾. A pesar de este cambio en las razones de muerte de los pacientes infectados por el VIH, una gran mayoría de estudios revelaron que los fallecimientos debidos directamente al propio virus continúan ocupando un lugar importante entre las causas de muerte por VIH ⁽¹¹⁶⁾. Los datos descritos en nuestra cohorte son concordantes con otros resultados publicados en diferentes cohortes, como la italiana⁽¹²¹⁾, danesa⁽¹²²⁾, inglesa⁽¹²³⁾, francesa⁽¹²⁴⁾ y americana⁽¹²⁵⁾.

El dato quizá más destacable es que a pesar de la mejoría en el diagnóstico y de la efectividad del tratamiento antirretroviral la causa más frecuente de muerte de la cohorte es la asociada a la propia infección por el VIH, tanto en hombres como en mujeres, y se mantiene con una tendencia estable a lo largo del periodo de estudio, quizá porque a pesar de la mejoría en varones, persiste un retraso diagnóstico significativo en ambos sexos en el último periodo de observación 29 y 17% y esto sin duda es el factor que más influye en la mayor mortalidad, ya que las personas infectadas

por VIH en estado avanzado de inmunodepresión presentan una peor respuesta al tratamiento y un mayor riesgo de avanzar a fase de SIDA y muerte⁽¹²⁶⁾.

EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SEGÚN EL SEXO

- INICIO DE TRATAMIENTO

En nuestra cohorte se observó que un mayor número de mujeres iniciaban tratamiento comparado con los hombres y además lo hacían en un periodo de tiempo más corto entre el momento del inicio del seguimiento en las consultas y el inicio del tratamiento. Los datos de algunos estudios norteamericanos son concordantes con los nuestros, y las mujeres inician de forma más precoz que los hombres el TAR⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾. En la cohorte italiana SCOLTA⁽⁹²⁾ y en el trabajo de Thorsteinsson K et al⁽¹²⁹⁾ destacan fundamentalmente al embarazo como causante del inicio más temprano del tratamiento en las mujeres. Esto se debe fundamentalmente a la prevención de la transmisión vertical durante la gestación⁽¹²⁹⁾. En nuestra cohorte no se ha recogido el embarazo de forma sistémica, por lo tanto, no podemos valorar si este es el factor fundamental. Otra posible explicación sería, el peor estado inmunológico de las mujeres al entrar en la cohorte, corroborado por el análisis multivariable en el que se ajusta por la cifra de CD4.

En otras cohortes como una francesa que incluía a 5.735 personas de 62 hospitales en la que no encontraron diferencias entre hombres y mujeres en el tiempo que transcurría desde el diagnóstico de la infección y el inicio del TAR⁽¹³⁰⁾. En cambio, en la cohorte italiana ICoNA las mujeres tardaban más tiempo en iniciar el TAR que los hombres⁽¹³¹⁾. En el trabajo de Floridia M et al⁽¹³²⁾ se sugería que no es el sexo en sí mismo sino otros factores sociales asociados a las mujeres como un nivel educativo más bajo, mayores dificultades de acceso al tratamiento o una peor situación económica y social

lo que provoca que tardasen más tiempo en acceder a estos fármacos en algunas poblaciones de mujeres afectadas por estos problemas.

- TERAPIA DE INICIO UTILIZADA SEGÚN EL SEXO

Con respecto al uso de los diferentes patrones de antivirales también se observaron diferencias entre hombres y mujeres. Estas últimas utilizaron más regímenes en los que el fármaco principal era un inhibidor de la proteasa (IP) y durante el periodo de estudio el uso de IP se mantiene estable, mientras que se redujo la utilización de no análogos. Por el contrario, los hombres usaron tratamientos antirretrovirales basados en no análogos, con mayor frecuencia que las mujeres, sin cambios en la tendencia durante el periodo de estudio y con una reducción en la utilización de regímenes basados en IP. Por último, Los inhibidores de la integrasa fueron la última familia de fármacos antirretrovirales en unirse al arsenal terapéutico; hoy en día son la familia recomendada en primera línea en pacientes naïve y pretratados, en todas las guías terapéuticas^{(92),(133),(134)}. En nuestra cohorte se observó una tendencia ascendente pero todavía de poco peso, tanto en hombres como en mujeres, sin diferencias entre ambos grupos. Las diferencias asociadas al sexo en cuanto a los distintos patrones de antirretrovirales se han descrito en varios trabajos, como el de Saunders P. et al⁽¹³⁵⁾. En él, se observa que las mujeres usan menos pautas con Tenofovir y lo achacan al embarazo y que la pauta que se recomendaba en las guías era lamivudina/zidovudina. No todas las diferencias se pueden achacar al embarazo, sino también al perfil de efectos secundarios que pueden desarrollar mujeres y hombres con el uso de los diferentes fármacos antirretrovirales. En los ensayos clínicos ECHO y THRIVE⁽¹³⁶⁾ se observó que las

mujeres desarrollaban más efectos secundarios gastrointestinales con rilpivirina y efavirenz que los hombres

En nuestra cohorte se observó un menor uso de no análogos en las mujeres con respecto a los varones y una posible explicación es que las mujeres están expuestas a un mayor riesgo de efectos secundarios en esta familia de antirretrovirales. Nevirapina es uno de los pocos fármacos antirretrovirales cuyo uso está ligado a los niveles de CD4 debido al riesgo de toxicidad hepática. Pero el dintel de CD4 para las mujeres es de 250 CD4 y para los hombres es de 400. Existen varios estudios que han intentado buscar diferencias farmacocinéticas que expliquen la mayor exposición de las mujeres a eventos adversos pero los resultados han sido contradictorios. Von Henting et al⁽¹³⁷⁾ estudió las concentraciones de NVP y la concentración fue mayor en las mujeres que en los hombres; además el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles tóxicos del fármaco también fue mayor en las mujeres. Estos hallazgos no se han confirmado en otros estudios posteriores.

La particularidad de Efavirenz es que presenta una gran variabilidad inter paciente; aquellos que presentan una metabolización más lenta pueden estar expuestos a niveles subterapéuticos en casos de mala adherencia o suspensión del tratamiento y, por tanto, tendrían un mayor riesgo de mutaciones virales. Así mismo, los pacientes que tengan una mayor exposición pueden desarrollar efectos secundarios. Burger D et al⁽¹³⁸⁾ estudió los niveles plasmáticos de EFV y observó que la concentración plasmática de este fármaco es mayor en mujeres. Los autores concluyen que el sexo femenino es un factor de riesgo para desarrollar efectos adversos por EFV.

En cambio, en la cohorte australiana⁽¹³⁹⁾ en la que se incluyeron 3.495 pacientes (210 mujeres) no hallaron diferencias entre hombres y mujeres en lo que se refiere al tipo de régimen terapéutico elegido. En ambos sexos se utilizaron pautas de tratamiento con inhibidores de la proteasa como combinado más frecuente. Los autores describen como limitación de su trabajo el bajo número de mujeres incluidas para poder sacar conclusiones asociadas al sexo.

- TIEMPO HASTA EL PRIMER CAMBIO DE TRATAMIENTO

En nuestra cohorte las mujeres suspendieron antes el primer régimen de tratamiento antirretroviral comparadas con los hombres, por decisión del paciente. En el trabajo de Monforte et al⁽¹⁴⁰⁾ se obtuvieron resultados concordantes con los nuestros, en los que se observa una mayor tasa de suspensión de tratamiento por un mayor número de efectos secundarios. En el estudio de Mirjam-Colette et al⁽¹⁴¹⁾ también se observó una mayor tasa de cambio de tratamiento en las mujeres debido a la toxicidad de los fármacos antirretrovirales, y por el contrario, en los hombres la causa más frecuente fue la aparición de fracaso y resistencias virales. Hay otros trabajos que también confirman estos datos con una mayor suspensión del tratamiento, pero asociados a la peor adherencia y no a los efectos secundarios⁽¹⁴²⁾. En otro estudio que incluyó a 970 pacientes (126 mujeres) que iniciaban el primer régimen de TAR el sexo femenino se asoció con un mayor abandono de tratamiento en el análisis univariante, pero no se confirmó en el multivariante⁽¹⁴³⁾. Los autores de ambos trabajos concluyeron que la mayor tasa entre las mujeres de usuarias de drogas por vía parenteral fue una condición fundamental para el mayor abandono de tratamiento entre las mujeres. En la cohorte ICONA de Italia los autores concluyeron que no es el sexo en sí mismo lo que

provoca la suspensión del tratamiento, sino otros factores sociales que se dan con mayor frecuencia en la mujer⁽¹⁴⁴⁾. Sin embargo, estos datos no se dan en otros trabajos como el de Escobar I, et al en el que no se observaron diferencias ni en la adherencia ni en la suspensión del tratamiento⁽¹⁴⁵⁾.

Por otro lado, en general las mujeres tienden a ser más susceptibles a los efectos adversos de los fármacos, incluidos los medicamentos antirretrovirales⁽¹⁴⁶⁾. Náuseas y vómitos asociadas a los inhibidores de la proteasa, la acidosis láctica inducida por la familia de los análogos de la transcriptasa inversa, la hepatotoxicidad y las reacciones alérgicas asociada a nevirapina o alteraciones metabólicas son sólo algunos ejemplos⁽¹⁴⁷⁾.

En nuestra cohorte una posible explicación a la suspensión del TAR podría ser la mayor utilización de IPs en las mujeres. Los IPs más antiguos, indinavir, nelfinavir, saquinavir y lopinavir, generaban mayor intolerancia digestiva (diarrea, vómitos)⁽¹⁴⁸⁾ y además eran pautas con un mayor número de comprimidos, por lo que se ha tendido a modificarlos por pautas más sencillas⁽¹⁴⁹⁾. Aunque no se han reportado más efectos adversos que en los varones, la sintomatología digestiva en ocasiones es difícil de calibrar para los médicos y podrían estar encuadrados en los cambios por decisión del médico u en otras causas que sí han sido más frecuentes.

En un trabajo publicado en el año 2008 ya se insinuaba que la simplificación era el segundo motivo del cambio de régimen antirretroviral, sólo después de los efectos secundarios⁽¹⁵⁰⁾. En trabajos posteriores y debido al desarrollo de nuevos fármacos más eficaces, mejor tolerados y menos tóxicos, la simplificación es en la actualidad, el motivo más frecuente de cambio de TAR, al igual que en nuestra cohorte. En el trabajo de Pedrol

et al, destacan el gran número de pacientes que cambiaban de régimen con una mediana de CD4 elevada y con carga viral indetectable⁽¹⁵¹⁾.

Las principales razones del cambio fueron diferentes entre mujeres y hombres. Las mujeres cambiaron su tratamiento con mayor frecuencia que los hombres, por decisión propia, por el embarazo y por otras causas, mientras que los hombres cambiaban el régimen de TAR debido a simplificación con mayor frecuencia que las mujeres.

Los factores sociales como la inyección de drogas por vía intravenosa, ser inmigrante o un menor nivel cultural, factores que hacen a la mujer más vulnerable pueden provocar un peor acceso al sistema sanitario y que en el seguimiento la paciente abandone el tratamiento. Estos factores podrían ser otra explicación para las diferencias en la durabilidad del TAR y las razones del cambio⁽¹⁴⁹⁾.

Con respecto al fracaso virológico el cambio de tratamiento se produjo en ambos sexos sin diferencias entre ellos. En general, los pacientes con más de 3 pautas diferentes, más tiempo de evolución de la enfermedad y con un menor nivel educativo, son más susceptibles del cambio de TAR por este motivo, independientemente del sexo.

También existe un factor propio de la mujer, que es el embarazo y que en nuestra cohorte fue uno de los motivos del cambio de TAR.

CONCLUSIONES



VI. CONCLUSIONES

1. En el colectivo amplio de pacientes incluidos en CoRIS, representativo de los pacientes con nuevos diagnósticos de infección por VIH en España, las mujeres representan un porcentaje relativamente pequeño (16%) que ha ido disminuyendo durante el periodo de estudio.
2. Con respecto a los hombres, las mujeres infectadas por VIH presentan características epidemiológicas diferentes que incluyen un mayor envejecimiento progresivo de las mujeres al diagnóstico, tener un menor nivel de estudios universitarios, una procedencia mayor de otros países, que además aumenta de forma progresiva, y todo ello condiciona una mayor vulnerabilidad por el propio rol social de ser mujer. Por otro lado, las mujeres tienen ratios menores de infección por lúes, pero también una menor inmunización con respecto a la infección por el VHB.
3. Llamativamente, la presentación tardía y la enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico son más frecuentes en las mujeres que en los hombres de forma global. Esta situación virológica se mantiene en las mujeres a lo largo del periodo del estudio, mientras que en los hombres mejora.
4. El género no condiciona de forma importante la supervivencia de las personas infectadas por el VIH, a pesar de que las mujeres presentan características epidemiológicas y sociales que las hace más vulnerables.
5. Las diferencias observadas en mortalidad según el sexo en algunos periodos del estudio son atribuibles a la presencia de otras variables asociadas con menor

supervivencia y que son más frecuentes en las mujeres (nivel educativo, diagnóstico de SIDA, recuento de CD4 y coinfección por el VHC).

6. No hay diferencias en las causas de muerte entre hombres y mujeres infectados por VIH.

7. Existen importantes diferencias en el tratamiento antirretroviral en función del género. Las mujeres son tratadas en mayor proporción y el tratamiento se inicia más precozmente que en los hombres, fundamentalmente en los dos últimos periodos de la cohorte.

8. El género puede condicionar la elección de los fármacos antirretrovirales. Existen diferencias en el uso de los fármacos debido a diferencias biológicas entre los géneros, fundamentalmente la posibilidad de embarazo y el riesgo de interacciones con anticonceptivos hormonales. A las mujeres se les prescribieron más IPs y menos NN. No hubo diferencias en la familia de los INIs.

9. No encontramos diferencias en la tasa de cambio de TAR atribuida al fallo virológico o los efectos secundarios en función del sexo. Si observamos una mayor tasa de suspensión por decisión del paciente, el embarazo y otras causas no definidas en mujeres. En cambio, en los varones la simplificación y la categoría de desconocidas fueron las dos causas más frecuentes de cambio.

BIBLIOGRAFÍA



VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(31):841-4.
3. Beyrer C, Abdool Karim Q. The changing epidemiology of HIV in 2013. Curr Opin HIV AIDS. 2013;8(4):306-10.
4. Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. Science. 2006;313(5786):462-6.
5. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature. 1999;397(6718):436-41.
6. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ, Shepherd J, Robb M, et al. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. AIDS Lond Engl. 2009;23(18):2479-84.
7. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010;51(7):833-43.
8. Archer J, Robertson DL. Understanding the diversification of HIV-1 groups M and O. AIDS Lond Engl. 2007;21(13):1693-700.
9. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S, WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. AIDS Lond Engl. 2011;25(5):679-89.
10. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. Trends Mol Med. 2012;18(3):182-92.
11. van der Loeff MFS, Awasana AA, Sarge-Njie R, van der Sande M, Jaye A, Sabally S, et al. Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. Int J Epidemiol. 2006;35(5):1322-8.
12. El sida en cifras 2015 - AIDS_by_the_numbers_2015_es.pdf [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_es.pdf
13. UNAIDS_Gap_report_en.pdf [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
14. WAD2015_report_en_part01.pdf [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/WAD2015_report_en_part01.pdf

15. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9963):117-71.
16. Dunkle KL, Stephenson R, Karita E, Chomba E, Kayitenkore K, Vwalika C, et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9631):2183-91.
17. Baral S, Beyrer C, Muessig K, Poteat T, Wirtz AL, Decker MR, et al. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(7):538-49.
18. Caribe [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://onusidalac.org/1/index.php/america-latina/caribe>
19. América Latina [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://onusidalac.org/1/index.php/america-latina/america-latina>
20. Steinbrook R. HIV in India--a complex epidemic. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1089-93.
21. Gill B, Okie S. China and HIV - a window of opportunity. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1801-5.
22. Feng T-J, Liu X-L, Cai Y-M, Pan P, Hong F-C, Jiang W-N, et al. Prevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among men who have sex with men in Shenzhen, China: 2005 to 2007. *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):1022-4.
23. HIV Surveillance Report 2014 - cdc-hiv-surveillance-report-us.pdf [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-us.pdf>
24. Millett GA, Peterson JL, Flores SA, Hart TA, Jeffries WL, Wilson PA, et al. Comparisons of disparities and risks of HIV infection in black and other men who have sex with men in Canada, UK, and USA: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9839):341-8.
25. Diagnosed HIV Infection among Adults and Adolescents in Metropolitan Statistical Areas—United States and Puerto Rico, 2013 - cdc-hiv-surveillancereport-vol20-no4.pdf [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillancereport-vol20-no4.pdf>
26. untitled - hiv-aids-surveillance-report-europe-2013.pdf [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/hiv-aids-surveillance-report-europe-2013.pdf>
27. InformeVIH_SIDA_2016.pdf [Internet]. [citado 7 de julio de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2016.pdf

28. Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet Lond Engl.* 1996;348(9020):99-106.
29. Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9534):526-30.
30. Arasteh K, Des Jarlais DC. Injecting drug use, HIV, and what to do about it. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9651):1709-10.
31. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9651):1733-45.
32. Schwartländer B, Grubb I, Perriens J. The 10-year struggle to provide antiretroviral treatment to people with HIV in the developing world. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9534):541-6.
33. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(2):118-29.
34. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(9):553-63.
35. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl.* 2009;23(11):1397-404.
36. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9731):2092-8.
37. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016;316(2):171-81.
38. Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FEA, Mapanje C, Stewart PW, et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS Lond Engl.* 2007;21(13):1723-30.
39. Pao D, Fisher M, Hué S, Dean G, Murphy G, Cane PA, et al. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS Lond Engl.* 2005;19(1):85-90.
40. Baggaley RF, White RG, Boily M-C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):1048-63.
41. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *BMJ.* 1992;304(6830):809-13.

42. Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS, Jones RB, Raboud JM, Pilon R, et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2009;23(15):2050-4.
43. Baggaley RF, Boily M-C, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2006;20(6):805-12.
44. Kaplan EH, Heimer R. HIV incidence among New Haven needle exchange participants: updated estimates from syringe tracking and testing data. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1995;10(2):175-6.
45. Terrazas-Estrada JJ. [Thirty years since the Human Immunodeficiency Virus Infection]. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. 2011;58(4):205-12.
46. Karim QA, Kharsany ABM, Frohlich JA, Werner L, Mashego M, Mlotshwa M, et al. Stabilizing HIV prevalence masks high HIV incidence rates amongst rural and urban women in KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):922-30.
47. Baral S, Beyrer C, Muessig K, Poteat T, Wirtz AL, Decker MR, et al. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(7):538-49.
48. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, Wirtz AL, Guadamuz TE, Beyrer C. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):214-22.
49. Condes E, Barros C, Merino F, Ruiz-Galiana J. [HIV infection in the adult: epidemiological changes over 25 years (1983-2008) in an area of the Community of Madrid]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(3):156-61.
50. González-Domenech CM, Antequera Martín-Portugués I, Clavijo-Frutos E, Márquez-Solero M, Santos-González J, Palacios-Muñoz R. [Syphilis and human immunodeficiency virus infection: an endemic infection in men who have sex with men]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):32-6.
51. InformeVIH_SIDA_2015.pdf [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
52. Brugal MT, Pulido J, Toro C, de la Fuente L, Bravo MJ, Ballesta R, et al. Injecting, sexual risk behaviors and HIV infection in young cocaine and heroin users in Spain. *Eur Addict Res*. 2009;15(3):171-8.
53. Teira R, Suárez-Lozano I, Muñoz P, Viciano P, Lozano F, Galindo MJ, et al. [Changing trends in HIV epidemics: recent diagnoses in the Spanish VACH cohort (2000-2002)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):213-7.
54. Gender and AIDS almanac - genderandaidsalmanac_en.pdf [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://data.unaids.org/topics/gender/genderandaidsalmanac_en.pdf

55. WHO | Correcting gender inequalities is central to controlling HIV/AIDS [Internet]. WHO. [citado 22 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/11/editorial11104html/en/>
56. CDCespanol. Día Nacional de Concientización sobre el VIH y SIDA en las Mujeres y N [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2016 [citado 22 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/vih_mujeresninas/index.html
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diagnoses of HIV/AIDS--32 States, 2000-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(47):1106-10.
58. Hader SL, Smith DK, Moore JS, Holmberg SD. HIV infection in women in the United States: status at the Millennium. JAMA. 2001;285(9):1186-92.
59. Zierler S, Krieger N. Reframing women's risk: social inequalities and HIV infection. Annu Rev Public Health. 1997;18:401-36.
60. d'Arminio Monforte A, González L, Haberl A, Sherr L, Ssanyu-Sseruma W, Walmsley SL, et al. Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. AIDS Lond Engl. 2010;24(8):1091-4.
61. Wira CR, Fahey JV. A new strategy to understand how HIV infects women: identification of a window of vulnerability during the menstrual cycle. AIDS Lond Engl. 2008;22(15):1909-17.
62. Melnick SL, Sherer R, Louis TA, Hillman D, Rodriguez EM, Lackman C, et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. JAMA. 1994;272(24):1915-21.
63. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Lancet Lond Engl. 1998;352(9139):1510-4.
64. Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn TC, Veronese F, Greenblatt RM. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2002;35(3):313-22.
65. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. N Engl J Med. 2001;344(10):720-5.
66. Long EM, Martin HL, Kreiss JK, Rainwater SM, Lavreys L, Jackson DJ, et al. Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection. Nat Med. 2000;6(1):71-5.
67. Fleming PL, Ciesielski CA, Byers RH, Castro KG, Berkelman RL. Gender differences in reported AIDS-indicative diagnoses. J Infect Dis. 1993;168(1):61-7.
68. Casper C, Wald A, Pauk J, Tabet SR, Corey L, Celum CL. Correlates of prevalent and incident Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in men who have sex with men. J Infect Dis. 2002;185(7):990-3.

69. Cooley TP, Hirschhorn LR, O'Keane JC. Kaposi's sarcoma in women with AIDS. *AIDS Lond Engl*. 1996;10(11):1221-5.
70. Duerr A, Heilig CM, Meikle SF, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo A, et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):548-56.
71. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol*. 1994;84(4):591-7.
72. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer*. 2005;104(1):61-70.
73. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA*. 2005;293(12):1471-6.
74. Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, Toure P, Feng Q, Dem A, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis*. 2007;196(6):887-94.
75. Korn AP, Landers DV, Green JR, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol*. 1993;82(5):765-8.
76. Barbosa C, Macasaet M, Brockmann S, Sierra MF, Xia Z, Duerr A. Pelvic inflammatory disease and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol*. 1997;89(1):65-70.
77. Jamieson DJ, Duerr A, Klein RS, Paramsothy P, Brown W, Cu-Uvin S, et al. Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. *Obstet Gynecol*. 2001;98(4):656-63.
78. LaGuardia KD, White MH, Saigo PE, Hoda S, McGuinness K, Ledger WJ. Genital ulcer disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):553-62.
79. Cejtin HE. Care of the human immunodeficiency virus-infected menopausal woman. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):87-93.
80. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2002;31(1):11-9.
81. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med*. 2007;4(2):106-19.
82. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por VIH - gesidadcycr2013-Documentoconsenso-asistenciaVIHMujeres.pdf [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcycr2013-Documentoconsenso-asistenciaVIHMujeres.pdf>

83. Pruvost A, Negredo E, Théodoro F, Puig J, Levi M, Ayen R, et al. Pilot pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF): investigation of systemic and intracellular interactions between TDF and abacavir, lamivudine, or lopinavir-ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1937-43.
84. Mallolas J. Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients--role of gender and CD4+ cell counts. *AIDS Rev.* 2006;8(4):238-9.
85. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, van der Ende M, Groeneveld P, Richter C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(2):148-54.
86. Umeh OC, Currier JS, Park J-G, Cramer Y, Hermes AE, Fletcher CV. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(12):1665-73.
87. Clotet B, Bellos N, Molina J-M, Cooper D, Goffard J-C, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9568):1169-78.
88. Slide 1 - c7280de1c2b4b90b102b2b0d1a2208cf_MichaelAboud136.pdf [Internet]. [citado 7 de julio de 2017]. Disponible en: https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/c7280de1c2b4b90b102b2b0d1a2208cf_MichaelAboud136.pdf
89. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV.* 2016;3(9):e410-420.
90. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(6):349-57.
91. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010;11(2):104-13.
92. TARGesidaPNS2017_Borrador.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/TARGesidaPNS2017_Borrador.pdf
93. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. [Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(1):23-31.
94. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, Alejos-Ferreras B, et al. [The Cohort of the Spanish HIV Research Network (CoRIS) and its associated biobank; organizational issues, main findings and losses to follow-up]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(9):645-53.

95. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. *Geriatrics*. 2008;63(12):6-12.
96. Feuillet P, Lert F, Tron L, Aubriere C, Spire B, Dray-Spira R, et al. Prevalence of and factors associated with depression among people living with HIV in France. *HIV Med*. 2017;18(6):383-94.
97. Carter A, Min JE, Chau W, Lima VD, Kestler M, Pick N, et al. Gender inequities in quality of care among HIV-positive individuals initiating antiretroviral treatment in British Columbia, Canada (2000-2010). *PloS One*. 2014;9(3):e92334.
98. Menzaghi B, Ricci E, Vichi F, De Sociod GV, Carezzi L, Martinelli C, et al. Gender differences in HIV infection: is there a problem? Analysis from the SCOLTA cohorts. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2014;68(3):385-90.
99. Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, Fehr J, Cavassini M, Calmy A, et al. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2015;16(5):319-25.
100. Corsi KF, Dvoryak S, Garver-Apgar C, Davis JM, Brewster JT, Lisovska O, et al. Gender differences between predictors of HIV status among PWID in Ukraine. *Drug Alcohol Depend*. 2014;138:103-8.
101. Rhodes T. The 'risk environment': a framework for understanding and reducing drug-related harm. *Int J Drug Policy*. 2002;13(2):85-94.
102. Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, et al. Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV Med*. 2013;14(5):273-83.
103. De La Fuente L, Bravo MJ, Barrio G, Parras F, Suárez M, Rodés A, et al. Lessons from the history of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among Spanish drug injectors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003;37 Suppl 5:S410-415.
104. Sobrino-Vegas P, Monge Corella S, Serrano-Villar S, Gutiérrez F, Blanco JR, Santos I, et al. Incidence of hepatitis C virus (HCV) in a multicenter cohort of HIV-positive patients in Spain 2004-2011: increasing rates of HCV diagnosis but not of HCV seroconversions. *PloS One*. 2014;9(12):e116226.
105. Garriga C, García de Olalla P, Miró JM, Ocaña I, Knobel H, Barberá MJ, et al. Mortality, Causes of Death and Associated Factors Relate to a Large HIV Population-Based Cohort. *PloS One*. 2015;10(12):e0145701.
106. Pérez-Elías MJ, Muriel A, Moreno A, Martínez-Colubi M, Iribarren JA, Masiá M, et al. Relevant gender differences in epidemiological profile, exposure to first antiretroviral regimen and survival in the Spanish AIDS Research Network Cohort. *Antivir Ther*. 2014;19(4):375-85.
107. Tumbarello M, Rabagliati R, De Gaetano Donati K, Bertagnolio S, Tamburrini E, Tacconelli E, et al. Older HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: changing of a scenario. *AIDS Lond Engl*. 2003;17(1):128-31.

108. Carnicer-Pont D, Vives N, Casabona I, Barbarà J. [Epidemiology of human immunodeficiency virus infection: delay in diagnosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(2):144-51.
109. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(4):452-61.
110. Loupa CV, Rodriguez B, McComsey G, Gripshover B, Salata RA, Valdez H, et al. Gender differences in human immunodeficiency virus (HIV) RNA and CD4 cell counts among new entrants to HIV care. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;12(4):389-91.
111. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*. 1999;180(3):666-72.
112. RESULTADOS - Noviembre2014.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DNoviembre2014.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352869528843&ssbinary=true>
113. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188(4):571-7.
114. Barreiro P, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. [Hepatitis B in patients with HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 7:71-9.
115. Laine C, Markson LE, McKee LJ, Hauck WW, Fanning TR, Turner BJ. The relationship of clinic experience with advanced HIV and survival of women with AIDS. *AIDS Lond Engl*. 1998;12(4):417-24.
116. López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. [Deaths due to non-AIDS diseases among HIV infected patients: A 14-year study (1998-2011)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):222-7.
117. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013;14(4):195-207.
118. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):174.
119. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS Lond Engl*. 2010;24(10):1537-48.
120. Berenguer J. [Mortality in people infected by Human Immunodeficiency Virus]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):217-8.

121. Leone S, Gregis G, Quinzan G, Velenti D, Cologni G, Soavi L, et al. Causes of death and risk factors among HIV-infected persons in the HAART era: analysis of a large urban cohort. *Infection*. 2011;39(1):13-20.
122. Lohse N, Obel N. Update of Survival for Persons With HIV Infection in Denmark. *Ann Intern Med*. 2016;165(10):749-50.
123. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Delpech V. Survival and causes of death among people diagnosed with Hiv infection in England and Wales in the era of effective antiretroviral therapy: P110. *Hiv Med* [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 20 de junio de 2017];16. Disponible en: <https://insights.ovid.com/hiv-medicine/hivm/2015/04/002/survival-causes-death-among-people-diagnosed-hiv/140/00133448>
124. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévillacqua S, Jougla E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):121-30.
125. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9939):241-8.
126. Jaén A, Esteve A, Miró JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;47(2):212-20.
127. Raboud J, Blitz S, Walmsley S, Thompson C, Rourke SB, Loutfy MR, et al. Effect of gender and calendar year on time to and duration of virologic suppression among antiretroviral-naïve HIV-infected individuals initiating combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2010;11(6):340-50.
128. Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, Schwenk A, Phillips AN, Bansi L, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther*. 2011;16(6):805-14.
129. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Johansen IS, Katzenstein TL, Pedersen G, et al. Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:293.
130. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D, French Hospital Database on HIV. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med*. 2006;7(8):520-9.
131. Murri R, Lepri AC, Phillips AN, Girardi E, Nasti G, Ferrara S, et al. Access to antiretroviral treatment, incidence of sustained therapy interruptions, and risk of clinical events according to sex: evidence from the I.Co.N.A. Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(2):184-90.
132. Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res*. 2008;58(3-4):173-82.

133. guidelines_8.1-english.pdf [Internet]. [citado 20 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf
134. HIV/AIDS Guidelines - AdultandAdolescentGL.pdf [Internet]. [citado 7 de julio de 2017]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
135. Saunders P, Goodman AL, Smith CJ, Marshall N, O'Connor JL, Lampe FC, et al. Does gender or mode of HIV acquisition affect virological response to modern antiretroviral therapy (ART)? HIV Med. 2016;17(1):18-27.
136. Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. HIV Med. 2012;13(7):406-15.
137. von Hentig N, Carlebach A, Gute P, Knecht G, Klauke S, Rohrbacher M, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy. Br J Clin Pharmacol. 2006;62(5):552-9.
138. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, van der Ende M, Groeneveld P, Richter C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(2):148-54.
139. Giles ML, Zapata MC, Wright ST, Petoumenos K, Grotowski M, Broom J, et al. How do outcomes compare between women and men living with HIV in Australia? An observational study. Sex Health. 2016;13(2):155-61.
140. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. AIDS Lond Engl. 2000;14(5):499-507.
141. Kempf M-C, Pisu M, Dumcheva A, Westfall AO, Kilby JM, Saag MS. Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52(3):336-41.
142. O'Connell JM, Braitstein P, Hogg RS, Yip B, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, et al. Age, adherence and injection drug use predict virological suppression among men and women enrolled in a population-based antiretroviral drug treatment programme. Antivir Ther. 2003;8(6):569-76.
143. Kuyper LM, Wood E, Montaner JSG, Yip B, O'Connell JM, Hogg RS. Gender differences in HIV-1 RNA rebound attributed to incomplete antiretroviral adherence among HIV-Infected patients in a population-based cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2004;37(4):1470-6.
144. Aloisi MS, Arici C, Balzano R, Noto P, Piscopo R, Filice G, et al. Behavioral correlates of adherence to antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2002;31 Suppl 3:S145-148.

145. Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother*. 2003;37(6):775-81.
146. Aziz M, Smith KY. Treating women with HIV: is it different than treating men? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(2):171-8.
147. Ofotokun I, Pomeroy C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Top HIV Med Publ Int AIDS Soc USA*. 2003;11(2):55-9.
148. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol*. 2014;10(1):26-39.
149. Hanna DB, Hessel NA, Golub ET, Cocohoba JM, Cohen MH, Levine AM, et al. Increase in single-tablet regimen use and associated improvements in adherence-related outcomes in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(5):587-96.
150. de la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R, et al. [First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):416-22.
151. Pedrol E, Viciano P, Arranz A, Pasquau J, Deig E, Tacias M, et al. [Reasons for antiretroviral treatment change in HIV+ patients in Spain in 2010-2011. SWITCH AUDIT Study]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 2014;27(2):93-7.